

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1925

N°

503

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Robert DALSACE

Ancien Interne provisoire des Hôpitaux de Paris

Né à Paris, le 30 Octobre 1897

LE BACTÉRIOPHAGE DE D'HERELLE

SES APPLICATIONS

EN THÉRAPEUTIQUE URINAIRE

PRÉSIDENT : M. le Professeur BEZANÇON

Éditions de *La Semaine Dentaire*

PARIS, 12, Rue de Hanovre (2^e)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Le Bactériophage de d'Hérelle

Ses Applications

en Thérapeutique urinaire

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1925

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Robert DALSACE

Ancien Interne provisoire des Hôpitaux de Paris

Né à Paris, le 30 Octobre 1897

LE BACTÉRIOPHAGE DE D'HERELLE
SES APPLICATIONS
EN THÉRAPEUTIQUE URINAIRE

PRÉSIDENT : M. le Professeur BEZANÇON

Éditions de *La Semaine Dentaire*

PARIS, 12, Rue de Hanovre (2°)

Le Doyen : M. ROGER.

I. — Professeurs

	MM.
omé	NICOLAS.
omé médico-chirurgicale	CUNÉO.
ologie	ROGER.
que médicale	STROHL.
le organique et chimie générale	DESGREZ.
riologie	N.
itologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
logie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
logie médicale.....	SICARD.
logie chirurgicale.....	LECÈNE.
mie pathologique	ROUSSY.
ogie	PRENANT.
racologie et matière médicale	N.
peutique	CARNOT.
ne	Léon BERNARD.
ine légale.....	BALTHAZARD.
re de la médecine et de la chirurgie.....	MÉNÉTRIER.
ogie expérimentale et comparée	N.
.....	GILBERT.
ie médicale.....	BEZANÇON.
.....	ACHARD.
.....	WIDAL.
ie et clinique de la première enfance.....	MARFAN.
e des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
e des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
e des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
e des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
e des maladies infectieuses.....	TEISSIER.
.....	DELBET.
e chirurgicale	HARTMANN.
.....	LEJARS.
.....	GOSSET.
ophtalmologique	TERRIEN.
urologique	LEGUEU.
.....	COUVELAIRE.
d'accouchements.....	BRINDEAU.
.....	JEANNIN.
gynécologique.....	J.-L. FAURE.
chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
thérapeutique médicale	VAQUEZ.
oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
thérapeutique chirurgicale.....	DUVAL.
propédeutique.....	SERGENT.

II. — Agrégés en exercice

MM.

ABRAMI	Pathologie médicale.
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BRANCA	Histologie.
BRULÉ	Pathologie médicale.
BUSQUET	Pharmacologie et matière médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CHAMPY	Histologie.
CHIRAY	Pathologie médicale.
CLERC	Pathologie médicale.
DEBRÉ	Hygiène.
I. de JONG	Anatomie pathologique
DUVOIR	Médecine légale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FIESSINGER	Pathologie médicale.
FOIX	Pathologie médicale.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
HARVIER	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.
HOVELACQUE	Anatomie.
JOYEUX	Parasitologie.

MM.

LABBÉ (Henri) ..	Chimie biologique.
LARDENNOIS ...	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEMIERRE	Pathologie médicale.
LÉVY-SOLAL ...	Obstétrique.
LHERMITTE ...	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
MATHIEU	Pathologie chirurgicale.
METZGER	Obstétrique.
MOCQUOT	Pathologie chirurgicale.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
RIBIERRE	Pathologie médicale.
RICHET Fils	Physiologie.
ROUVIÈRE	Anatomie.
TANON	Pathologie médicale.
TIFFENEAU ...	Pharmacologie et matière médicale.
VAUDESCAL ...	Obstétrique.
VERNE	Histologie.
VILLARET	Pathologie médicale.
VELTER	Ophthalmologie.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice

pour le service des examens

M. GOUGEROT... Pathologie médicale.	M. GUÉNIOT..... Obstétrique.
M. RETTERER... Histologie.	

— Agrégés chargés du cours de Clinique à titre permanent

	MM.
RAY.....	Clinique chirurgicale.
VASSU.....	Clinique chirurgicale.
AVASTINE.....	Clinique médicale.
BOULLET.....	Clinique médicale in- fantile.
.....	Clinique médicale.
	LÉPER..... Clinique médicale.
	PROUST..... Clinique chirurgicale.
	RATHERY..... Clinique médicale.
	SCHWARTZ..... Clinique chirurgicale.
	TERRIEN..... Clinique ophtalmolo- gique.

V. — Chargés de cours

HAUCLAIRE, agrégé.....	} Chargé du Cours de Chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
REY.....	
HAILLEY-BERT.....	Stomatologie.
EDOUX-LEBARD.....	Éducation physique.
	Radiologie clinique.

*délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que toutes les opinions
ans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres
auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA FIANCÉE

A MES PARENTS, A MES AMIS

A Monsieur le Professeur

F. BEZANÇON,

*qui a bien voulu nous faire le grand honneur d'accepter la présidence
de notre thèse.*

Hommage respectueux.

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur agrégé G. MARION,

en témoignage de notre très respectueux attachement.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur agrégé E. DESMAREST (Laennec, 1915).

Monsieur le Docteur O. TAPRET — (in memoriam) — (Laennec, 1916).

Monsieur le Docteur PARMENTIER (Hôtel-Dieu, 1919).

EXTERNAT

Monsieur le Docteur P.-E. WEIL (Tenon, 1920).

Monsieur le Professeur P. DUVAL (Vaugirard, 1921).

Monsieur le Professeur agrégé G. MARION (Lariboisière, 1922).

INTERNAT PROVISOIRE

Monsieur le Docteur L. RIVET (Dubois, 1923).

Monsieur le Docteur AUCLAIR (Bastion 29, 1924).

Au Docteur Paul HAUDUROY,

Chef du laboratoire de Bactériologie à la Faculté de Médecine.

A Monsieur G. COLOMBET,

Chef du laboratoire du Service Civile.

INTRODUCTION

Il y a huit années que d'Herelle, dans une communication mémorable, a fait part à l'Académie des Sciences de la découverte d'un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques, auquel il a donné le nom de « Bactériophage intestinale d'Herelle ».

Sous l'impulsion de ses travaux, la question du bactériophage a pris, dans le mouvement scientifique actuel, une importance de premier ordre. Les savants du monde entier ont contribué, et contribuent sans cesse à élargir le champ de cette étude, qui soulève, comme toute découverte nouvelle, nombre de discussions et de controverses. Il semble bien qu'il s'agisse là d'un problème dont la portée considérable n'est encore qu'entrevue, tant dans le domaine de la biologie générale, que dans celui de la bactériologie en particulier.

Dès l'abord, le bactériophage apparut comme susceptible d'avoir de nombreuses applications thérapeutiques ; en effet, chaque fois qu'on a pu l'isoler au cours de maladies infectieuses, tant dans le domaine animal que chez l'homme, son application curative a apporté de très intéressants résultats.

La mise en évidence d'un bactériophage actif contre le colibacille et contre le staphylocoque, devait amener à tenter son emploi thérapeutique au cours des affections urinaires, si souvent sous la dépendance de ces agents infectieux. Les observations déjà publiées sous ce chef paraissant devoir ouvrir avec confiance le champ de l'expérimentation clinique, nous avons songé à apporter dans cette voie notre modeste contribution personnelle. Si nous y parvenons, nous le devons à la bienveillance de notre maître M. Marion, qui nous a permis l'emploi de cette thérapeutique auprès des malades des salles et de la consultation de son service de l'Hôpital Lariboisière ; il voudra bien trouver ici l'hommage de notre vive reconnaissance. Nous le de-

vons également au concours si précieux et si amical du docteur Paul Hauduroy, chef du Laboratoire de Bactériologie de la Faculté, qui nous a guidé dans cette étude, et mis constamment à notre disposition des souches de principes particulièrement actifs. Nous remercions également M. Georges Colombet, chef du Laboratoire du Service Civile, qui nous a prodigué ses conseils.

Dans la première partie de ce travail, nous exposerons les caractéristiques du phénomène de d'Herelle, point de départ de sa découverte ; les propriétés et la distribution du bactériophage, telles qu'elles ont été déterminées jusqu'à ce jour ; nous passerons ensuite aux discussions qui surgissent quant à la nature intime du principe lytique ; enfin, nous envisagerons les diverses applications thérapeutiques qu'il permet de réaliser.

La deuxième partie de cette thèse sera réservée à l'étude du bactériophage dans la thérapeutique des infections urinaires : Après avoir fait état des observations cliniques publiées jusqu'à ce jour, nous préciserons les règles générales concernant la posologie de cet agent curatif ; ayant relaté et critiqué les diverses observations que nous avons pu recueillir, déterminé le mode de préparation d'un bactériophage pour l'usage thérapeutique, nous essayerons de le situer à sa juste place parmi les moyens curatifs qui ont fait actuellement leurs preuves dans le traitement des pyélonéphrites aiguës et chroniques :

Moyens médicaux, que constituent le régime alimentaire et les antiseptiques urinaires absorbés par voie buccale, ou portés directement au contact des voies excrétrices infectées.

Moyens de drainage, tels que la sonde urétérale ou la néphrostomie.

Enfin, vaccinothérapie, et même serothérapie.

PREMIÈRE PARTIE

LE BACTÉRIOPHAGE

CHAPITRE PREMIER

LE PHÉNOMÈNE DE D'HERELLE

L'expérience première qui permit à d'Herelle d'annoncer la découverte d'un microbe invisible et filtrant, susceptible de détruire, de « *lyser* » in vitro des bacilles dysentériques, peut se résumer comme suit :

Les déjections d'un malade traité à l'Hôpital Pasteur pour une dysenterie bacillaire, sont recueillies chaque jour. D'Herelle en prélève régulièrement quelques parcelles, les met en incubation pendant douze heures dans un tube de bouillon ordinaire stérile. La culture est filtrée sur bougie Chamberland L3, quelques gouttes du filtrat sont mises dans un tube où l'on ensemence en même temps du bacille de Shiga. Durant toute l'évolution de la maladie, les cultures de bacilles se développent normalement ; un jour, le milieu de culture de bacilles de Shiga, additionné de filtrat, ne se trouble pas ; on s'enquiert de l'état du malade, qui, très amélioré à ce moment, entre rapidement en convalescence et guérit de façon complète. Quelques gouttes du tube de culture resté clair, ajoutées à une nouvelle culture jeune de bacilles de Shiga, l'éclaircissent à leur tour et cette action se continue indéfiniment en série.

D'Herelle obtient de semblables résultats avec les selles ou les urines de malades atteints de typhoïde ou de paratyphoïde. Après des expériences répétées, l'auteur finit par admettre l'hypothèse d'un microbe invisible et filtrant, développé aux dépens des bactéries vivantes, et qui parvient à les « *lyser* ». Il le nomme « *bactériophage* ».

Depuis ces premières études publiées en 1917, d'Herelle a poursuivi ses recherches, il les a exposées dans son livre : *le Bactériophage*, paru en 1921.

On lui a cependant contesté, de façon passagère, la priorité de cette découverte : Twort avait bien, en 1915, dans

The Lancet, décrit des colonies de staphylocoques obtenues par culture de vaccine sur gélose, présentant une morphologie particulière : plages d'allure gluante, vitreuse, qu'on pouvait reproduire sur des colonies jusque là normales, en y déposant un filtrat d'une émulsion de ces plages atypiques. Gildmeister, en 1917, avait décrit très minutieusement des aspects particuliers de cultures de bacilles d'Eberth, de colibacilles, de bacilles dysentériques : il y observait des encoches, des incisures, des mangures ; il leur avait donné le qualificatif de « *Flatterformen* ». Cependant, ni le premier auteur, ni le second, n'avaient su tirer de leurs observations les déductions si remarquables, qui permettent de reporter sur la personne de d'Herelle toute la gloire de la découverte.

* * *

Précisons les caractères de la lyse microbienne, telle que le bactériophage la détermine en milieu liquide et en milieu solide :

Deux tubes de bouillon ensemencés de bacilles de Shiga sont mis à l'étuve quelques heures, jusqu'à l'obtention d'un trouble manifeste ; l'un d'eux est conservé tel quel comme témoin, le second reçoit quelques gouttes d'un bactériophage actif. Remis à l'étuve, en trois à quatre heures, il s'éclaircit, puis se clarifie de façon complète.

Deux tubes de gélose ordinaire reçoivent, l'un une émulsion simple d'une culture jeune de bacilles de Shiga, l'autre quelques gouttes de l'émulsion précédente, additionnée d'un bactériophage actif. L'observation, après mise à l'étuve vingt-quatre heures, montre dans le premier tube une culture pure de bacilles ; dans le second tube, par contre, — selon la virulence du principe lytique — ou bien rien n'aura poussé, ou bien la culture nouvelle sera parsemée de « *plages claires* », circulaires, plus ou moins confluentes, qui s'accroîtront passagèrement : Les plages claires de d'Herelle sont des colonies de principe bactériophage.

L'évolution du phénomène n'est pas toujours telle que nous venons de l'indiquer. Même avec un bactériophage très actif, il est parfois loisible d'observer sur milieu liquide

« le phénomène des ondes successives » : phases alternées d'éclaircissements et de troubles, précédant la clarification définitive.*

A la température du laboratoire, la lyse, généralement obtenue en 24 ou 48 heures, peut également être très « retardée », et ses délais portés à 8 ou 10 jours.

La lyse peut être suivie pas à pas, précisée dans son mécanisme intime, grâce à quelques artifices et observations :

Le rythme de la multiplication du bactériophage est établi grâce à des ensemencements faits de demi-heure en demi-heure sur milieu solide ; la numération des plages claires apparaissant dans les cultures successives, en rend compte — chaque plage répondant à un élément bactériophage qui prolifère. — Le phénomène des ondes successives s'explique alors par ce fait, que des bactéries non encore attaquées après une première lyse, poursuivent leur développement jusqu'à ce qu'une deuxième vague lytique les atteigne.

Grâce aux examens ultra-microscopiques et aux étalements colorés sur lames, pratiqués en séries, on assiste à la désagrégation bactérienne, le bactériophage se comportant comme un parasite intra-cellulaire.

Cette désagrégation bactérienne ne se produit, — fait capital, sur lequel nous avons déjà insisté — que si la culture microbienne est composée d'*éléments jeunes* ; et cela explique l'arrêt, relativement rapide, d'accroissement des plages claires, le principe lytique atteignant, de proche en proche, des éléments de plus en plus anciens.

Il est nécessaire également que la culture microbienne soit *vivante*. Ces deux conditions remplies, le phénomène est transmissible indéfiniment en série.

Il apparaît toutefois impossible d'obtenir la lyse lorsque la densité microbienne dépasse 500 millions de germes au centimètre cube, quelle que soit l'activité du bactériophage utilisé. La lyse s'obtient bien à la température de 37° elle est irréalisable au zéro, et cesse au voisinage de 44° centigrades ; elle s'effectue bien dans les milieux habituels de culture, sauf dans les milieux sucrés qui s'acidifient en présence des cultures microbiennes ; or, la moindre acidité entrave la multiplication du bactériophage, une forte

alcalinité, par contre, ne nuit pas. L'aérobiose est une condition indifférente pourvu qu'elle n'arrête pas la multiplication microbienne. La viscosité excessive du milieu au sein duquel se développe le phénomène est, par contre, un facteur paralysant d'ordre physique. Ajoutons à ces diverses influences celle de la quantité de produits de lyse accumulés dans le milieu : un excès, a montré d'Herelle, altère le phénomène.

Il nous reste à envisager, pour compléter l'étude du phénomène de lyse, la question des *cultures secondaires*. Elle présente une importance de premier ordre, car elle vient, parfois, singulièrement compliquer la préparation d'un bactériophage pour l'usage thérapeutique.

S'il est fréquent de voir un bactériophage très actif conserver au milieu dans lequel il s'est développé une clarification définitive, il n'est pas rare d'observer qu'un tube dans lequel la lyse bactérienne s'est faite en apparence complètement, se trouble, soit en quelques heures, soit en 10 à 15 jours, et avec des caractères bien spéciaux : Macroscopiquement, la culture secondaire de bacilles de Shiga ne sera pas — comme à l'habitude — un trouble uniforme du milieu de culture, mais un culot qui, à l'agitation, s'élèvera sans se dissocier. Microscopiquement, la morphologie des germes sera modifiée : Les formes « *cocci* » remplaçant les formes bacillaires avec tous les états intermédiaires. Cependant, on peut, par des repiquages successifs, reproduire le type batonnet en partant du grain initial. Quant aux réactions biologiques, elles sont également perturbées.

Nous nous trouvons en présence de germes résistant à l'action d'un bactériophage insuffisamment actif et paraissant avoir acquis et transmis à leur descendance une immunité contre un principe nuisible à leur évolution normale.

Le bactériophage ne perd d'ailleurs pas ses propriétés en présence de cette culture secondaire ; il suffit de l'en libérer. Trois procédés se présentent pour réaliser cette séparation :

La centrifugation, qu'on a rapidement rejetée ;

L'action de la chaleur, qui permet la destruction des bactéries, mais altère le bactériophage ;

La filtration sur bougie Chamberland, qui donne des résultats satisfaisants. Le bactériophage passe dans le filtrat... Mais nous n'avons pas le droit de dire qu'il passe seul ; en effet, si dans la majorité des cas où le principe lytique est très actif, le filtrat soustrait à toute impureté et mis à l'étuve reste toujours limpide, il est des exemples de filtrations suivies de la réapparition plus ou moins précoce d'un trouble. Hauduroy a tout particulièrement étudié ce phénomène. Il lui a paru très fréquent avec des souches d'un bactériophage peu actif et certaines cultures microbiennes. Avec le même principe lytique le phénomène se reproduit « avec une régularité presque mathématique », malgré une technique très serrée, qui, dans d'autres circonstances, n'apporterait pas trace d'infection.

On est autorisé à poser alors l'hypothèse d'un morcellement microbien sous l'action du principe bactériophage, tel que des formes filtrantes des bactéries traverseraient les bougies les plus fines en un premier temps, puis se reconstitueraient dans le filtrat en formes microbiennes résistantes. Ce double cycle évolutif est une explication séduisante qui demande cependant confirmation expérimentale.

CHAPITRE II

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES, CHIMIQUES ET BIOLOGIQUES DU BACTÉRIOPHAGE

Après avoir passé en revue les diverses modalités du phénomène fondamental de lyse, les problèmes qu'elles posent et les hypothèses qu'elles suggèrent, nous abordons l'étude des propriétés du bactériophage.

Si le principe lytique suscite, à l'heure actuelle, bien des discussions quant à son essence intime, les divers auteurs qui l'ont étudié sont toutefois d'accord pour lui reconnaître diverses propriétés définies dans l'ordre physique, des réactions particulières vis-à-vis des agents chimiques, et des caractères biologiques assez précis. Nous les envisagerons successivement :

Dans le domaine physique, la notion de *l'invisibilité* du bactériophage, même à l'ultra-microscope, nous est déjà connue ; et les corpuscules que certains ont pu observer, ne sont vraisemblablement que des microbes en voie de morcellement sous l'influence de l'action lytique. Nous connaissons également ses *propriétés filitrantes* qui permettent de l'isoler : Le bactériophage traverse les bougies de porcelaine les plus serrées, les sacs de collodion et les membranes de Haen. Ces dernières paraissent cependant pouvoir le retenir partiellement, et Prausnitz a pu fonder sur ce fait une méthode de mensuration des corpuscules bactériophages.

L'action de la chaleur est particulièrement intéressante, ses modalités ont soulevé de nombreuses controverses ; Hauduroy en a repris l'étude, et il résulte de ses expériences qu'il existe deux températures critiques pour le bactériophage : une température d'inactivation, et une température de mort. La température d'inactivation oscille entre 60° et 90° ; elle n'est pas liée à la température de mort du mi-

crobe lysable, mais à l'activité de la souche du bactériophage, le chauffage nécessaire étant d'autant plus considérable que la souche s'est montrée plus active. Le principe est dit alors inactivé ; car, si abandonné à lui-même il ne récupère pas spontanément son pouvoir lytique, il le retrouve cependant après des passages successifs pendant lesquels il aura été mis en présence de microbes lysables. La température de mort est beaucoup plus élevée : En milieu humide, elle est au voisinage de 102°, en milieu sec, au voisinage de 135°. Ces résultats sont constants et immédiats, quelle que soit la souche utilisée : on pourra alors multiplier les passages, sans jamais parvenir à reproduire le phénomène de d'Herelle.

L'action de la pesanteur paraît être ressentie par le bactériophage : d'Herelle titrant le contenu d'un tube laissé immobile durant onze mois, trouve dix fois plus d'éléments à la partie inférieure du tube qu'à sa partie supérieure. Les centrifugations à grande vitesse donnent des résultats comparables.

Le bactériophage subit le phénomène de *l'adsorption*, au même titre d'ailleurs que les ferments solubles, les toxines microbiennes et les ultra-virus ; il est fixé par les solutions colloïdales, métalliques ou organiques, mais il n'est pas altéré. Il adhérera à un précipité d'hydroxyde d'aluminium et sera, de ce fait, inhibé, mais il retrouvera son activité première après transformation de ce sel en acétate soluble. L'adsorption paraît de plus spécifique : un bactériophage actif contre le colibacille sera adsorbé par une émulsion de colibacilles morts, il ne le sera pas par une culture tuée de staphylocoques.

Le *temps* ne paraît pas atténuer sensiblement l'action du principe lytique. Hauduroy possède des souches isolées il y a cinq ans, et qui conservent toujours leurs propriétés.

Enfin, tandis que les émanations du *radium* paraissent avoir peu d'influence sur le bactériophage, les *rayons ultra-violet*s le détruisent avec rapidité.

Passons maintenant à l'**action exercée sur le bactériophage par les substances chimiques** : Les *solutions antiseptiques* agissent diversement sur lui ; les unes le tuent, d'autres l'atténuent, d'autres, enfin, restent sans effet. Il n'y a, en tous cas, pas de parallèle à établir avec l'action de ces substances sur les microbes et ferments : D'Herelle a démontré qu'un milieu contenant 0,5 % de fluorure de sodium, taux réputé mortel pour les êtres vivants, ne tuait pas le bactériophage. Il faut, ici, également faire entrer en ligne de compte le facteur souche et la notion d'accoutumance possible du bactériophage, sur laquelle nous reviendrons. La même remarque s'impose, quant à l'action de l'alcool qui peut détruire le principe lytique en moins de quarante-huit heures, mais peut demander aussi un laps de temps beaucoup plus prolongé. Les *sels de quinine* enfin, sont pourvus d'un pouvoir antiseptique très vif vis-à-vis du principe lytique, qu'ils détruisent rapidement ; on les proscriera donc toujours, lorsqu'on entreprendra, chez l'homme, une thérapeutique par le bactériophage.

* * *

Parmi les **propriétés biologiques** du bactériophage, celles qui concernent les modalités de sa culture nous sont déjà connues : elles sont caractérisées par la nécessité absolue de placer le principe lytique dans un *milieu vivant* et composé de *microbes jeunes* ; sa multiplication étant irréalisable dans les milieux nutritifs morts, habituels.

Le bactériophage est susceptible d'*adaptation* ; et c'est là un argument de première importance en faveur de la théorie de d'Herelle, qui fait du principe lytique un principe vivant. On peut l'accoutumer à vivre dans des milieux glycerinés dont la teneur a été lentement accrue, et le conserver tel à des taux qui seraient mortels à un premier contact. D'autres antiseptiques ont pu être aussi insensiblement tolérés, ainsi que des milieux acidifiés, reconnus antérieurement nocifs.

L'énumération des germes, que le bactériophage a été jusqu'ici reconnu susceptible d'attaquer, fait entrevoir toute l'étendue des essais thérapeutiques possibles : On

connaît un bactériophage actif contre les *bacilles du groupe dysentérique*, des types Shiga, Flexner ou His, contre les *bactéries du groupe coli-typhique*; il est dessouches virulentes contre *hog-choléra*, *typhimurium*, *bacillus gallinarum*, *bacille de Gärlner*. Les *bactéries du groupe staphylo-entérocoque* peuvent être lysées, ainsi que nombre d'autres : *bacille diphtérique*, *bactérie du barbone des buffles*, *bacillus proteus*, *bacille pesteux*, *bacille de la pseudo-tuberculose des cobayes*, *bacille de la flacherie*, *bacillus subtilis*, *bacille pyocyanique*. On a pu obtenir un principe lysant le *vibrion cholérique*, le *pneumobacille de Friedlander*.

Il est certain que cette liste est loin d'être close. Mais le degré de virulence d'un principe lytique isolé est trop variable, les souches microbiennes qu'on peut lui opposer, de variétés trop nombreuses, pour qu'il soit aisé de mettre justement en présence, un principe électivement actif et un germe non résistant.

On tend actuellement à admettre qu'il existe un bactériophage, mais dont les innombrables souches sont de virulence et de valence différentes.

La *polyvalence* du principe lytique est un fait remarquable : une même souche peut attaquer des bacilles de Shiga et des bacilles du groupe coli-typhique à des degrés différents; on peut multiplier cette valence par des passages successifs sur un autre germe, on éveillera alors vis-à-vis de celui-ci une activité lytique, tout en conservant intactes les propriétés électives vis-à-vis des premiers. On pourra, par contre, dissocier la polyvalence par le chauffage, le principe conservant, par exemple, son action sur le bacille de Shiga, le perdant sur le colibacille. La *virulence* enfin, pourra être atténuée de la même façon, comme nous l'avons déjà noté.

Une dernière propriété du bactériophage présente un intérêt très particulier : si on en injecte des doses répétées à un animal, on le *vaccine*. Dans son sérum sanguin apparaissent des anticorps, il acquiert des propriétés anti-bactériophages. Ce *sérum anti-bactériophage* neutralise l'activité du principe lytique, et, de ce fait, sensibilise l'organisme vacciné, vis-à-vis du microbe pathogène sur lequel le bactériophage avait une action élective.

La technique de préparation de ce sérum antilytique est

fort simple : on injecte sous la peau d'un lapin une culture lysée et filtrée, à doses progressivement croissantes, répétées 6 à 8 fois, en laissant entre chaque piqûre un intervalle de six jours ; on saigne l'animal quinze jours après la dernière injection. Le sérum ainsi obtenu a permis de réaliser de nombreuses expériences dont les résultats sont tout à fait concluants ; elles indiquent clairement que ce phénomène de vaccination devra être évité au cours des essais de thérapeutique par le bactériophage.

Par le même mécanisme de neutralisation, le sérum anti-bactériophage manifeste une curieuse action sur une variété particulière de *microbes résistants, dits lysogènes*. Il s'agit de germes qui, parvenant à maintenir leur intégrité en présence d'un bactériophage, réalisent avec lui un état d'équilibre ; leur antagonisme paraît suspendu, ils adhèrent intimement les uns aux autres, tant que persiste cet état d'immunité du microbe. Ces microbes lysogènes libèrent, lorsqu'on les filtre en émulsion sur bougies, une certaine partie du principe lytique ; mais ils ne parviendraient jamais à s'en libérer totalement, si l'on ne les mettait en présence de sérum anti-bactériophage. Ce sérum les débarrasse immédiatement de tout principe lytique, il les « *guérit* », selon l'expression de Bordet.

Ces phénomènes biologiques éclairent de façon très nouvelle certains aspects du problème de l'immunité.

CHAPITRE III

LE PROBLÈME DE LA NATURE DU BACTÉRIOPHAGE

Les propriétés du principe lytique étant ainsi précisées, en déterminer l'intime nature est le problème qui se pose tout naturellement à l'esprit. Les hypothèses proposées sont au nombre d'une dizaine, mais elles peuvent toutes être ramenées dans le cadre des trois propositions suivantes :

La bactériophagie est due à un principe chimique, étranger à la bactérie qui subit la lyse ;

Elle est due à un principe chimique ou vivant, provenant de la bactérie qui subit la lyse ;

Elle est due à un principe vivant, étranger à la bactérie qui subit la lyse.

* * *

C'est Kabeshima qui, le premier, a soutenu l'hypothèse d'un **principe chimique étranger à la bactérie lysée** : un *catalyseur d'origine leucocytaire* existant dans l'intestin, agirait une prodiastase, contenue dans ces bactéries, et qui les lyserait.

Anna Kutner, préparant des macérations glycélinées de foie et d'intestin grêle de cobayes, trouve du bactériophage dans le filtrat, et, de ce fait, considère le principe lytique comme étant une « enzyme » sécrétée par les cellules hépatiques et intestinales.

Bochardt trouvant du bactériophage dans la trypsine pose une semblable hypothèse.

Ces variétés d'une même théorie semblent insoutenables : Le bactériophage transmettant son action indéfiniment en série, on est forcé d'admettre qu'il se régénère aux dépens des bactéries qu'il attaque. Des milliers de passages n'atténuent pas la régularité de la lyse, et cependant un principe

chimique aurait été rapidement réduit à néant par les dilutions successives. D'Herelle a pu, d'ailleurs, trouver dans l'intestin des cholériques, Hauduroy dans celui des typhiques, un principe de nature chimique qui produit une lyse microbienne, mais perd cette propriété au deuxième ou troisième passage pour cause de dilution ; la bile se comporterait de la même façon, vis-à-vis du pneumocoque.

Admettre que **la lyse est régie par un principe d'origine bactérienne** est déjà plus séduisant : cette hypothèse cadre bien avec l'action en série, avec le fait que le bactériophage ne se multiplie pas lorsqu'il est abandonné à lui-même, et avec la constatation possible d'une autolyse spontanée des microbes. Trois théories sont édifiées sous cette seconde proposition : L'une admet que le bactériophage est une *autolysine bactérienne normale* : la seconde, qu'il est une *autolysine bactérienne anormale* : la dernière, qu'il n'est qu'une *forme bactérienne filtrante* capable de détruire la bactérie. Etudions-les successivement :

De nombreux auteurs, parmi lesquels Davinson, Pico, Weinberg et Aznar, considèrent que sous une influence déchainante d'ordre extérieur, une *autolysine normale* est libérée des bactéries : elle permet alors la destruction de nouvelles bactéries qui libèrent à leur tour de nouvelles quantités de principe autolytique : le phénomène de d'Herelle peut alors, une fois déclenché, se poursuivre indéfiniment.

Bordet admet également ce point de vue et suppose que le pouvoir autolytique est sous la dépendance d'un antagonisme entre les divers individus microbiens, lorsqu'ils ont atteint une certaine période de leur évolution.

On oppose à cette théorie que les souches microbiennes possédant un pouvoir lytique après filtration sont d'observation plutôt rare, ce qui cadre mal avec la notion d'un principe autolytique normal ; et qu'il se peut, d'ailleurs, qu'une culture soit infectée par un principe étranger à elle, comme dans le cas des cultures lysogènes. De plus, l'autolyse n'atteint jamais la rapidité de production du phé-

nomène de d'Herelle, ni son degré de clarification : l'autolyse enfin ne se reproduit jamais aux dépens de microbes jeunes, elle nécessite des cultures âgées, et, cette condition remplie, on n'est aucunement certain d'assister à son apparition. On a pu, d'autre part, en suivant la technique décrite par Jaumain (mise en ampoules scellées, en laissant très peu d'air, d'émulsion de staphylocoques), déterminer au sein de cultures bactériennes, une autolyse complète sans intervention du moindre principe étranger : la transmission en série est dans ce cas irréalisable. Ce sont là autant d'arguments qui battent en brèche la théorie de l'autolysine normale, et semblent devoir la faire écarter.

La théorie leucocytaire de Bordet et Giuca est une modification heureuse de celle de Kabeshima, elle permet d'expliquer la transmission du phénomène de d'Herelle en série, sous l'influence d'une *autolysine anormale* ; l'expérience sur laquelle elle s'appuie est la suivante : On injecte à plusieurs reprises dans la cavité péritonéale d'un cobaye une émulsion de colibacilles : 48 heures après, on extrait par ponction l'exsudat péritonéal réactionnel, il lyse le colibacille. Le phénomène est reproduisible en série, et le lysat injecté dans le péritoine d'un cobaye, qui a préalablement reçu par cette voie une dose mortelle de colibacilles, permet à l'animal de guérir. En somme, on retrouve là les caractères essentiels du bactériophage. Bordet et Giuca admettent que les leucocytes dont l'exsudat péritonéal est très riche, ont vicié le métabolisme microbien, et que cette viciation nutritive est héréditaire, puisqu'elle se transmet en série.

Les objections que soulève cette théorie sont nombreuses : Il est difficile d'admettre une viciation héréditaire du métabolisme microbien, si l'on pose en principe qu'une filtration sur bougie retient tous les éléments bactériens normaux ; les opérations successives doivent donc porter uniquement sur des microbes jeunes et pleins de vitalité.

Il est démontré que l'expérience de Bordet et Giuca n'est pas réalisable avec constance, elle n'est qu'accidentelle. La lyse obtenue par l'injection intrapéritonéale peut n'être due qu'au transit de l'intestin au péritoine, du principe lytique, sous l'influence de l'irritation réactionnelle.

La preuve en est, que si l'on prend la précaution de faire ingérer à l'animal, quelques heures avant l'inoculation microbienne, des aliments imprégnés de bactériolysat actif contre le microbe infectant, le phénomène signalé par Bordet et Ciuca se produit de façon constante. Si les leucocytes jouaient un rôle actif dans l'élaboration du principe lytique, c'est dans le sang qu'on trouverait ce dernier le plus facilement; or, nous verrons qu'il ne s'y trouve qu'exceptionnellement. C'est également dans la couche des globules blancs qui surmonte le caillot de coagulation du sang des chevaux fournisseurs de sérum antidysentérique, qu'on devrait trouver le principe lytique; or, d'Herelle ne l'y a jamais pu mettre en évidence. La théorie de l'autolysine anormale est donc sérieusement ébranlée dans ses fondements.

Lisbonne et Carrère ont également soutenu la théorie de Bordet. Ayant obtenu le phénomène de lyse transmissible en série, par culture dans un même milieu de bacilles de Shiga et de colibacilles, ils crurent avoir déclenché la bactériolyse de d'Herelle en viciant le métabolisme de l'un des germes par les réactions fermentatives de l'autre. La vérification de ces faits a démontré que les germes employés par Lisbonne et Carrère étaient lysogènes; cette seule constatation devait ruiner la valeur de leurs expériences.

L'hypothèse d'une autolysine normale ou anormale vient d'être envisagée, il reste à discuter une théorie tout à fait particulière: La bactériolyse serait due à une *forme bactérienne filtrante*. Bail, qui en est l'auteur, admet à côté des formes bactériennes normales qui nous sont connues, l'existence de formes filtrantes; jusque là son hypothèse pourrait cadrer avec les faits d'observation. Mais, vouloir faire de ces variétés traversant les bougies les plus fines, la cause de la lyse bactérienne, ne paraît pas soutenable. Les formes filtrantes des microbes semblent plutôt être la conséquence de l'action du bactériophage. Les caractères particuliers des bactéries résistantes, la rareté des microbes lysogènes, la notion de la polyvalence du bactériophage, ne s'expliquent pas par la théorie de Bail.

Nous parvenons ainsi à la dernière des trois propositions soumises en tête de ce chapitre : **Le bactériophage, principe vivant étranger à la bactérie, le bactériophage ultra-microbe** ; telle est la théorie que d'Herelle a faite sienne dès sa première publication, et qu'il n'a cessé de soutenir, avec succès, d'arguments précis et jamais réfutés.

Pouvoir assimiler en milieu hétérogène est une propriété fondamentale des êtres vivants. Le bactériophage la possède, il emprunte au milieu extérieur des aliments : microbes vivants et jeunes, et, en se multipliant, les transforme en substance bactériophage.

Chaque souche de principe lytique a des caractères qui lui sont propres ; il attaque avec une valence définie, une ou plusieurs races microbiennes, et de multiples passages ne parviennent pas à le dépouiller de ces propriétés.

Il est des souches qui donnent toujours de grandes plages claires sur milieu solide, d'autres toujours de petites plages.

Bien plus, le principe lytique est susceptible d'adaptation, on peut accroître sa polyvalence, l'habituer à lyser un germe nouveau, à vivre dans un milieu antiseptisé ou acidifié dans des proportions telles, qu'il serait tué à un premier contact, si on ne l'y accoutumait graduellement ; il s'adapte également à résister à l'action du sérum anti-bactériophage.

Le bactériophage résiste à des températures incompatibles avec la vie de la bactérie lysée.

Enfin, d'Herelle a mis sur pied une technique qui permet de dénombrer les éléments bactériophages.

Tous ces arguments ne sont-ils pas troublants par leur puissance ; et faudrait-il rejeter l'hypothèse de d'Herelle sous le simple prétexte que nos instruments d'optique sont actuellement impuissants à nous montrer un ultra-virus dont nous décelons, par ailleurs, les caractères vitaux ?

CHAPITRE IV

LE BACTÉRIOPHAGE CHEZ L'INDIVIDU SAIN ET CHEZ L'INDIVIDU MALADE

Sa dispersion dans la nature

C'est par des recherches minutieuses, portant sur l'homme et sur l'animal, tant sur l'individu sain que sur l'individu malade, qu'ont pu être précisés les conditions d'habitat du bactériophage dans les organismes vivants, ainsi que le rôle qu'il paraît jouer dans la prévention et la guérison des maladies. Ces observations ont permis d'orienter les tentatives thérapeutiques ; elles projettent une clarté nouvelle sur le problème si complexe et si obscur de l'immunité.

Pour mettre en évidence le principe bactériolysant, soit en milieu vivant, soit dans les excréta organiques, soit en des éléments tels que la terre et l'eau, il faut vaincre une même difficulté : Il ne suffit pas de posséder un filtrat de ces milieux divers, il faut pouvoir le mettre en présence de microbes non résistant à l'action du bactériophage qu'ils peuvent contenir. La non observation du phénomène de d'Herelle ne signifie pas d'emblée : absence de bactériophage. D'Herelle et ceux qui l'ont suivi dans cette voie d'investigation, parvinrent cependant à surmonter ces difficultés techniques, en multipliant la variété de leurs collections microbiennes et la diversité de leurs souches bactériolysantes.

*
* *

Il est actuellement admis que *chez l'individu sain, en milieu sain*, le bactériophage est un hôte habituel de l'intestin, et que c'est là seulement qu'on peut le déceler : Sur 23 recherches pratiquées de 15 jours en 15 jours, sur les selles d'un individu bien portant, d'Herelle trouve dix-sept

fois un principe actif contre le colibacille, quatre fois contre le bacille de Shiga, deux fois contre le bacille de Flexner, une fois contre le bacille de Hiss, une fois contre le Lara A, trois fois contre le Lara B. Lorsque le filtrat ne lyse aucun des germes précités (ce qui se produit à plusieurs reprises) d'Herelle n'écarte pas cependant la possibilité de l'existence d'un bactériophage dans le filtrat des selles : il parvient, en effet, à obtenir la lyse d'une salmonellose, du bacillus enteridis de Gärtner. L'individu suivi présente à deux reprises des troubles intestinaux passagers, le filtrat des selles contient, dans les jours suivants, un principe actif contre le Para B et le bacille de Flexner, agents probables des manifestations morbides observées.

D'autre part, dans la série animale, on trouve un bactériophage actif contre un bacille du groupe dysentérique, dans le crottin des chevaux sains. L'examen des déjections de divers mammifères, — carnivores, ruminants ou rongeurs — d'oiseaux (pigeons et poules), révèle de façon irrégulière la présence d'un principe lysant des germes des groupes coli, typhique, dysentérique, etc...

Enfin, il n'a jamais été possible de mettre en évidence dans le sang de ces divers êtres vivants, en bonne santé, et entourés d'individus sains, la présence du principe bactériophage.

. . .

Nous avons insisté sur ce fait que les recherches précédentes étaient réalisées sur des organismes sains, en milieu indemne de tout contagé ; l'expérience montre, en effet, que les résultats constatés diffèrent *en milieu épidémique*.

D'une part, on ne peut mettre en évidence dans les excréta d'individus sains, de bactériophage actif contre un germe auquel l'organisme n'a pu être exposé ; exemple : d'Herelle trouve avec constance, en Indochine, où la peste est à l'état endémique, un principe lysant le bacille de Yersin ; Hauduroy n'en peut trouver à Paris.

D'autre part, on décèle chez des individus sains, un bactériophage actif contre le germe d'une affection qui sévit dans leur entourage immédiat ; les malades n'en possèdent

pas, mais les survivants ne cessent pas d'en éliminer dans leurs selles pendant plusieurs mois. Ces faits, nettement établis, sont le fruit d'expériences précises de d'Herelle, portant sur la typhose aviaire (épizootie due au *bacillus gallinarum*), et sur le barbone des buffles (septicémie hémorragique due à une *pasteurella*). L'auteur a pu porter ses investigations sur des agglomérations, soit saines, soit infectées, soit composées de survivants d'épidémies récentes.

De même, dans nos régions où la fièvre typhoïde et les états dysentériques règnent plus ou moins à l'état endémique, on trouve fréquemment, chez l'individu bien portant, un principe actif contre les agents qui déterminent ces affections.

Telles sont les notions précieuses recueillies actuellement sur le bactériophage dans les organismes en état de santé.

. . .

Mais, c'est surtout sur l'apparition du bactériophage dans les organismes malades, et sur les modalités de cette apparition, qu'on se fonde pour reconnaître au principe lytique un rôle actif dans le processus de guérison des maladies.

Les recherches ont porté sur des malades typhiques et sur des dysentériques : Le phénomène de lyse a été recherché quotidiennement sur les filtrats des selles, mis en présence du microbe du malade. Les graphiques consignés par d'Herelle dans son livre sont particulièrement instructifs : il y apparaît clairement que tant qu'une typhoïde en est à sa phase de début et à sa période d'état, on ne trouve pas de bactériophage ; il n'apparaît le plus souvent qu'avec la défervescence, persiste tant qu'elle se prolonge, disparaît avec elle : parfois, cependant, on ne le trouve qu'un peu plus tardivement, au début de la convalescence. Son activité bactériolytique est d'abord reconnue contre le colibacille, puis elle s'étend au bacille pathogène : le maximum de cette action correspond en général au début de la défervescence. Le pouvoir lytique reparaît toujours s'il se produit une rechute. Ces résultats observés sont constants.

Enfin, dans trois cas à évolution fatale, il n'a jamais été possible de mettre en évidence de bactériophage. Ce rythme particulier d'apparition et de disparition est confirmé par de nombreuses observations de dysentéries bacillaires, d'infections urinaires à colibacilles. Il est, en effet, fréquent chez ces dernières de trouver le principe lysant le colibacille à la fin de la maladie ou en période d'amélioration transitoire ; l'étalement des urines infectées sur gelose lactosée tournesolée montre alors des colonies microbiennes et des plages claires.

Nous avons vu également qu'en étudiant la typhose aviaire, d'Herelle constatait l'absence de bactériophage dans les déjections des poules malades, mais en trouvait toujours sur celles qui avaient survécu.

D'Herelle avait, dans la fièvre typhoïde, uniquement porté ses investigations sur les selles : Hauduroy a systématiquement recherché le bactériophage dans le sang des typhiques ; ses conclusions sont les suivantes : Dans toutes les hémocultures, positives ou négatives, faites à la période terminale de la maladie, on peut mettre en évidence un bactériophage actif ; sept ou huit passages, en moyenne, sont nécessaires pour le révéler en cas d'hémoculture positive, un ou deux seulement en cas d'hémoculture négative. Tout paraît se passer comme si, à la fin d'une fièvre typhoïde, au moment où les hémocultures sont tantôt négatives, tantôt positives, la présence du microbe dans le sang était réglée par la présence du bactériophage et son pouvoir lytique.

Le bactériophage paraît donc jouer un rôle considérable dans la guérison des maladies, et la courbe de son développement en activité et en nombre, suit fidèlement les alternatives diverses de l'évolution des affections où on le rencontre.

. . .

Les déjections animales souillant sans cesse *le sol et l'eau*, il était logique qu'on y trouvât du bactériophage. Les recherches pratiquées confirment en tous points cette hypothèse : L'examen d'échantillons variés de terres et d'eaux

(eaux de fleuves, de mer, de puits), a montré que le principe lytique était d'autant plus abondant que l'eau ou les débris de terre étaient plus pollués. C'est ainsi que les cours d'eau qui traversent une agglomération urbaine importante, en contiennent davantage à la sortie de la ville qu'à son entrée, et que l'eau de la Méditerranée en est plus riche devant Marseille qu'à distance des côtes.

CHAPITRE V

APPLICATIONS DU BACTÉRIOPHAGE EN THÉRAPEUTIQUE

Résultats obtenus

La priorité des essais thérapeutiques revient à d'Herelle ; il a posé les bases de ce problème pratique, et lumineusement tracé les voies à suivre.

On peut vouloir soit prévenir, soit guérir une maladie.

Pour pouvoir prévenir une maladie, il faut créer dans l'organisme à défendre une immunité puissante contre l'agent de cette affection. On peut y parvenir en suivant deux méthodes différentes :

La première fait appel aux propriétés lytiques du bactériophage, pour les opposer éventuellement au germe morbide.

La seconde s'adresse aux propriétés vaccinales particulières des produits de lyse microbienne.

Ces deux techniques visent au même but, mais le réalisent diversement, et avec des résultats à distance très différents.

Pour chercher à guérir une maladie, une seule technique se présente à l'esprit : fournir à l'organisme un bactériophage actif, pour essayer de déclancher artificiellement son intervention dans le mécanisme de la guérison.

. . .

Commençons par relater les essais de *thérapeutique préventive* par le bactériophage.

Lorsqu'en milieu épidémique, on injecte du bactériophage aux individus encore indemnes, le principe ne s'élimine pas comme à l'habitude, il persiste dans l'organisme et reste prêt à agir éventuellement. Les faits l'attestent

L'immunisation par le bactériophage n'a été tentée jusqu'ici que dans la *typhose aviaire*, par d'Herelle ; les expériences sont d'une netteté saisissante, si l'on sait que cette maladie des poules est mortelle dans 100 % des cas en cours d'épidémie, et dans 95 % des cas quand elle prend le caractère sporadique. Plusieurs poulaillers contenant au total 1.600 poules, sont infectés ; 400 animaux sont déjà morts ; les 1.200 encore indemnes reçoivent du bactériophage, tous survivent à l'exception d'un seul. Cet unique échec est de suite expliqué, car on reconnaît que le bactériophage injecté ne lysait pas, dans ce seul cas, le bacille pathogène isolé. Ces résultats éclatants dans le domaine vétérinaire, doivent inciter à étendre le champ des expérimentations à d'autres affections épidémiques animales et humaines, pour lesquelles on dispose d'un bactériophage actif.

* * *

L'emploi du bactériophage comme *agent curatif*, au cours des maladies infectieuses est, par contre, une question déjà plus étudiée ; les tentatives thérapeutiques s'étendent à un nombre assez grand d'affections, et la bibliographie recueillie en est assez importante, pour qu'une impression d'ensemble puisse être dégagée.

Chez l'animal, c'est encore sur la *typhose aviaire* qu'ont porté les essais curatifs : D'Herelle obtint, en traitant des poules malades et même agonisantes par une injection d'un demi centimètre cube de bactériophage anti-bacille gallinarum, la guérison dans 95 % des cas ; une mortalité de 5 %, dans de telles conditions d'intervention, est une superbe démonstration pratique, quand on songe à l'évolution presque toujours fatale de cette maladie. Il convient d'en rapprocher les expériences de Villazon, qui a traité et pu guérir de la peste un cobaye préalablement infecté par le bacille de Yersin.

Chez l'homme, des résultats tout aussi convaincants sont obtenus dans les *dysentéries aiguës à bacilles de Shiga*. D'Herelle a obtenu dans sept cas traités par absorption buccale de bactériophage, une amélioration dans les vingt-quatre heures, caractérisée cliniquement par une sédation

des phénomènes généraux et une diminution du nombre des selles, bactériologiquement par la disparition du bacille pathogène dans les selles. La guérison définitive était acquise en cinq à six jours.

Quelques auteurs, Davison, Otto et Munter, ont essayé vainement de confirmer ces résultats : il faut vraisemblablement mettre en cause leurs souches de principe lytique.

Par contre, Da Costa Cruz publie en 1922, dans le *Brazil Medico*, 24 observations de dysentéries traitées uniquement par ingestion de bactériophage. Il annonce 22 guérisons obtenues en vingt-quatre heures, l'amélioration commençant parfois à se faire sentir quatre à cinq heures après l'absorption d'une première dose de principe lytique. L'efficacité évidente de cette thérapeutique apparut telle, que l'Institut Oswaldo Cruz prit toutes mesures pour préparer du bactériophage en abondance, et le mettre à la disposition des médecins traitants : Da Costa Cruz pouvait, en 1924, à la Société de Biologie, confirmer ses premières observations de façon éclatante, en rapportant les résultats du traitement de 10.000 malades. Ses conclusions méritent d'être textuellement citées :

« Le bactériophage dysentérique est de beaucoup le meilleur agent thérapeutique des dysenteries, bacillaires jusqu'à présent connu. Son action surpasse celle des autres agents, le sérum y compris, car, la plupart des fois, les symptômes diminuent considérablement en 4-8 heures, et le malade entre en convalescence après 24-48 heures ».

Pereira, enfin, rapporte dans sa thèse récente 22 cas de dysentérie bacillaire traités avec le principe lytique ; il en fait absorber 2 centimètres cubes par voie buccale, soit une seule fois, soit plusieurs jours de suite. Le plus souvent le nombre de selles est tombé de vingt à un en 48 heures. La guérison définitive, vérifiée bactériologiquement, est aussitôt survenue.

Les *infections typhiques et paratyphiques* ont été également l'objet de tentatives thérapeutiques ; les résultats obtenus sont moins constants que dans les affections précédemment envisagées, et les guérisons constatées sont d'une interprétation plus délicate : Le cycle évolutif de ces états infectieux est, en effet, sujet à des variations inces-

santes, et il est difficile d'apprécier la valeur exacte d'une chute momentanée de température, ou d'une défervescence précoce. Quoiqu'il en soit, les faits recueillis sont fort intéressants :

Beckerich et Hauduroy, les premiers, rapportent 10 observations, concernant 8 typhoïdes et 2 paratyphoïdes. La souche de lysat utilisée pour leur traitement révèle son activité vis-à-vis de 16 cultures différentes de bacille d'Eberth, sur 19 qu'on lui oppose ; elle manifeste également sa virulence contre les Para A et B. L'ingestion et l'injection de 2 centimètres cubes de bactériophage sous la peau, sont les deux modes d'apport séparément ou simultanément utilisés. Sur les 8 cas de typhoïde traités, 5 guérissent. Une crise sudorale se déclanche deux heures après l'introduction du bactériophage dans l'organisme, et une défervescence en lysis s'amorce à partir du deuxième jour. Les trois autres cas meurent, sans avoir manifesté de réaction après l'absorption du lysat ; un seul de ces malades présente une amélioration transitoire. Dans les deux cas de paratyphoïde, la chute en lysis apparaît le lendemain de la prise de bactériophage et la guérison suit.

Hauduroy et Arsimoles rapportent une observation de syndrome dysentérique dû au bacille typhique : la guérison bactériologique apparaît vingt-quatre heures après l'introduction du bactériophage dans l'organisme, et l'amélioration fonctionnelle s'établit progressivement.

Charles Richet fils, Azerad et Delarue, rapportent à la Société Médicale des Hôpitaux, un cas de typhoïde ataxo-adyynamique traitée par un stock-bactériophage anti-Eberth : un centimètre cube est injecté le premier jour du traitement, et 4 centimètres cubes ingérés : les quatre jours suivants, même dose par voie buccale, et injection hypodermique de 2 centimètres cubes. En vingt-quatre heures, l'amélioration est nette, la transformation est radicale en trois jours, et le malade guérit parfaitement.

J. Smith a également traité sept cas de fièvre typhoïde par l'injection sous-cutanée de 2 centimètres cubes et l'ingestion de 15 centimètres cubes de bactériophage. Chez les cinq premiers malades la température tomba en 4 à 5 jours ; dès le deuxième jour après l'administration du lysat, il n'y

avait plus de bacilles d'Eberth dans les selles, mais, par contre, on y trouvait un bactériophage très actif. Les deux autres cas n'ont pas paru avoir été influencés cliniquement par le traitement, mais les bacilles ont rapidement disparu des selles.

En dépouillant ces nombreuses observations de typhoïdes traitées par le bactériophage, on acquiert la conviction que le principe lytique a souvent joué un rôle curatif très appréciable ; cependant, il y a des échecs certains et absolus, parfois même alors que la lyse microbienne avait pu être parfaitement réalisée *in vitro*.

Il nous resterait à faire part ici des résultats thérapeutiques obtenus dans deux ordres d'infections, colibacillaires et staphylococciques, pour clore la liste des essais curatifs par le bactériophage, si nous ne nous réservions de les étudier en détail dans la seconde partie de cette thèse.

. . .

Nous avons maintenant à envisager la deuxième méthode thérapeutique que nous avons énoncée au début de ce chapitre ; à savoir, *la technique préventive basée sur les propriétés vaccinales des produits microbiens issus de la bactériolyse*.

L'immunité qu'on peut ainsi obtenir est différente de celle directement réalisée par le bactériophage. La preuve en est que, dans les expériences fondamentales sur le *barbone des buffles*, qui sanctionnent cette méthode, d'Herelle a pris soin de détruire le principe lytique par la glycérine : c'est un filtrat glycérimé qu'il a toujours injecté à l'animal. Les résultats obtenus dans la septicémie hémorragique des buffles peuvent se résumer ainsi : En injectant au buffle un lysat reconnu actif contre la bactérie du barbone, et glycérimé, on lui donne une immunité voisine de l'état réfractaire, telle qu'il peut résister à 20.000 doses mortelles. Aucun vaccin n'a, jusqu'ici, donné pareille immunité. Le passage de l'état réceptif à l'état réfractaire est brusque, mais demande un temps qui est d'autant plus long que l'animal est plus âgé, et la dose injectée plus forte.

D'autres expériences portant sur l'*infection dysentérique du lapin*, ont donné à d'Herelle des conclusions compara-

bles ; Sardjito les a reprises et confirmées. Toutefois, il s'agit d'un phénomène complexe, dont nous connaissons mal le mécanisme intime ; il est vérifié pour la septicémie des buffles et l'infection dysentérique artificiellement réalisée chez le lapin, mais — fait d'apparence paradoxal — les essais d'immunisation contre la *typhose des souris*, due au bacille typhimurium, sont restées complètement vaines, ainsi que nous l'apprend une récente communication de Charles Richer fils et Hauduroy.

Enfin, il est encore une constatation très intéressante au point de vue pratique : *Le sérum de tout animal, immunisé par le bactériophage, présente de très fortes propriétés préventives*, et d'Herelle écrit :

« La voie est ouverte à des recherches tendant à l'obtention de sérums thérapeutiques par une seule injection de bactériophage actif, et cela non pas seulement pour le barbone, mais d'une manière générale ».

CHAPITRE VI

LE BACTÉRIOPHAGE ET LE PROBLÈME DE L'IMMUNITÉ

Les connaissances que nous avons des réactions biologiques du bactériophage dans les organismes en état de santé ou en état de maladie, et les résultats que l'on obtient de son emploi en thérapeutique, permettent de tracer l'esquisse de son rôle probable dans le phénomène complexe de l'immunité.

Les expériences pratiquées sur la typhose aviaire ont déterminé d'Herelle à se faire du mécanisme d'action du principe bactériolysant, la conception originale suivante : « Un animal ne guérit — ce qui est rare dans la typhose — que grâce à une adaptation rapide du bactériophage et à l'acquisition d'une virulence élevée qui lui permet d'effectuer une destruction intensive. Ce bactériophage à virulence exaltée est répandu à profusion avec les déjections par l'animal convalescent ; il est nécessairement ingéré par les autres animaux de la basse-cour, qui se trouvent par le fait « *contaminés* » par un bactériophage extrêmement actif, et mis par là complètement à l'abri de la maladie ». Ainsi donc, logiquement « *l'immunité peut être contagieuse* ». Il semble bien, d'ailleurs, que l'homme et l'animal soient plus fréquemment infectés par des microbes pathogènes, que nous ne le pensons généralement : Nous avons vu que, dans nos régions, on mettait en évidence assez facilement dans les selles humaines, un principe actif contre les bacilles typhique, dysentérique, qu'en Indo-Chine d'Herelle en trouvait presque constamment un exerçant sa virulence contre le bacille de Yersin. Tout paraît donc se passer comme si des infections minimales, mais répétées, passées inaperçues, permettaient au bactériophage hôte de l'intestin, d'exalter sa virulence élective, et d'apporter ainsi à

l'organisme une immunité plus ou moins forte. L'individu est-il alors plus sérieusement infecté par le germe pathogène :

Ou bien le bactériophage manifeste immédiatement son action prépondérante, et la maladie ne se déclare pas ;

Ou bien le bactériophage est peu actif ou inactif, et la maladie éclate.

Les alternatives de la lutte entre le principe et le germe morbide sont alors fidèlement calquées sur le cycle évolutif de l'affection. La défervescence et l'entrée en convalescence indiquent la victoire du bactériophage : l'immunité persistant après la guérison est sous sa dépendance.

Cette conception est encore en harmonie avec les résultats des recherches pratiquées sur la fièvre typhoïde et que nous rappelons succinctement : D'une part, on ne commence à trouver du bactériophage dans les selles qu'au moment de la défervescence, — phase au début de laquelle il atteint son maximum d'activité — ou à la période de convalescence. Toute rechute s'accompagne d'une réapparition du bactériophage. D'autre part, les caractères différents, tantôt positifs, tantôt négatifs, des hémocultures faites à la fin de la maladie, paraissent étroitement liés à la présence et à la virulence du bactériophage dans la circulation sanguine. Enfin, le phénomène si curieux des hémocultures passagèrement positives, observé à plusieurs reprises par Hauduroy, est en concordance parfaite avec l'opinion qu'on se fait actuellement de l'activité du bactériophage ; voici les faits : Une hémoculture, pratiquée chez un typhique avéré, met en évidence au bout de vingt-quatre heures de séjour à l'étuve des bacilles ayant tous les caractères du bacille d'Eberth ; mais à la quarante-huitième heure, il n'est plus possible de déceler dans l'hémoculture le moindre organisme vivant (l'ensemencement sur de riches milieux solides restant entièrement négatif), par contre, un principe lytique très actif y apparaît ; et parallèlement l'amélioration clinique de l'état du malade s'affirme, et la guérison survient.

L'immunisation contre le barbone, pratiquée par d'Herelle sur les buffles, est un argument également fort en faveur du rôle joué par le bactériophage dans la prévention de

cette maladie. Il est vrai que dans ce cas, ce n'est pas lui qui paraît directement en cause, mais les produits de lyse microbienne et qu'il s'agit alors d'une véritable vaccination. Cette conclusion a permis, d'ailleurs, à certains auteurs de dénier au bactériophage toute action différente de celle d'un simple vaccin ; cette hypothèse est cependant inadmissible dans le cas de la typhose aviaire ; et l'épreuve de la lyse microbienne pratiquée *in vitro* avant l'institution de toute thérapeutique, ne nous guide-t-elle pas sur l'efficacité à attendre de celle-ci. Si les phénomènes qui doivent se développer dans l'organisme sont certainement plus complexes que ceux que nous pouvons suivre dans nos tubes, le test que nous avons à notre disposition est cependant très précieux.

Des expériences réalisées par Hauduroy semblent, d'autre part, démontrer le rôle du bactériophage dans l'immunité naturelle des êtres vivants : Des lapins de quelques mois sont injectés à plusieurs reprises de bactériophage anti-staphylococcique ; une partie des animaux meurt spontanément avec des abcès multiples à staphylocoques. D'autres lapins reçoivent les mêmes injections, puis on leur inocule une émulsion de staphylocoques, ils meurent en quarante-huit heures de septicémie staphylococcique, alors que des témoins également inoculés avec la même dose de suspension microbienne, mais non soumis à l'action du bactériophage, résistent.

Cette expérience est de valeur égale à celle entreprise par d'Herelle pour le bacille de Shiga, et la vaccination anti-bactériophage sous l'influence de doses répétées, l'explique partiellement. Elle apporte cependant un élément nouveau : Pour concevoir que des animaux non inoculés de staphylocoques puissent succomber spontanément sous l'influence pathogène d'un germe qu'ils n'ont pu rencontrer que dans le milieu extérieur, il faut admettre qu'ils ont perdu leur résistance naturelle. L'expérience tend donc à attribuer au bactériophage un rôle dans l'immunité naturelle des individus ; elle serait donc du plus haut intérêt, mais demande, de ce fait, confirmation répétée.

Ces arguments divers tendant à faire admettre l'existence d'une immunité exogène par le bactériophage, sorte de parasite des parasites, n'atténuent naturellement en aucune

façon l'importance à accorder aux agents d'immunité endogène, d'ordre cellulaire ou humoral ; n'a-t-on pas découvert récemment dans les selles des cholériques et des typhiques, un principe bactériolysant non bactériophage, détruisant les germes *in vitro*, mais ne transmettant pas son action en série.

Les acquisitions sont; dans ce domaine, encore trop récentes et trop partielles, pour qu'il soit possible de dresser autre chose qu'une ébauche imparfaite du problème du bactériophage dans l'immunité. Les voies d'investigation non encore parcourues sont si nombreuses, qu'on est en droit de s'attendre, pour les années à venir, aux plus surprenantes constatations.

DEUXIÈME PARTIE

LE BACTÉRIOPHAGE
EN
THÉRAPEUTIQUE URINAIRE



CHAPITRE PREMIER

LES PREMIERS ESSAIS CURATIFS DES INFECTIONS URINAIRES PAR LE BACTÉRIOPHAGE

OBSERVATIONS PUBLIÉES, RÉSULTATS OBTENUS

La découverte de souches lytiques actives contre le colibacille est une des premières manifestations de polyvalence qu'on ait pu mettre en lumière chez le bactériophage. Nous avons vu que le filtrat des selles de dysentériques manifestait le plus souvent, à côté de son activité bactériolysante vis-à-vis du bacille de Shiga, un degré plus ou moins marqué d'action vis-à-vis des bacilles du groupe coli ; nous avons également noté que l'apparition, chez les typhiques, d'un bactériophage anti-Eberth était le plus souvent précédée de celle de principe lysant anti-colibacillaire.

La fréquence avec laquelle on trouve dans les selles et même dans les urines un bactériophage anti-colibacille, ne fait que confirmer le rôle considérable joué par cette catégorie de microbes qui pullulent dans l'intestin humain. L'exaltation de virulence d'un bactériophage vis-à-vis de ces germes, est l'indice des réactions qu'il doit bien souvent manifester pour maintenir l'équilibre de la flore intestinale : sa rupture doit déterminer des troubles morbides, dont le syndrome entéro-rénal isolé par Heitz-Boyer, est une des manifestations les plus fréquentes. Il était donc logique de tenter avec le bactériophage la cure des infections urinaires colibacillaires.

Parmi les infections non tuberculeuses de l'arbre urinaire, celles liées au staphylocoque sont, après les précédentes, les plus couramment observées ; il était naturel que leur guérison fut recherchée par cette méthode, alors que de nombreuses lésions cutanées, osseuses, dues à ce germe, subissaient sous l'influence du bactériophage une évolution favorable.

Si nous prolongeons l'énumération des agents microbiens aptes, en dehors du bacille de Koch, à déterminer des altérations cysto-urétéro-pyélo-rénales, nous trouvons l'entérocoque, les bacilles dysentériques, le bacille d'Eberth, les Paratyphiques A et B, le streptocoque, le gonocoque, le proteus, parfois le pyocyanique, le bacille de Pfeiffer et des germes anaérobies. De cette liste, nous pouvons extraire l'entérocoque, les bacilles du groupe dysentérique, l'Eberth et les Para, le pyocyanique même, pour lesquels on connaît un bactériophage actif. Cependant, les infections liées à ces germes (entérocoque excepté) sont peu communément observées, et, à notre connaissance, aucun résultat thérapeutique par lysat spécifique visant ces catégories d'infection microbienne n'a, jusqu'ici, été publié.

* * *

Etudions systématiquement les *résultats thérapeutiques publiés*, et tout d'abord ceux qui se rapportent aux *infections colibacillaires* :

Beckerich et Hauduroy opposent les premiers, en 1922, la thérapeutique par le bactériophage aux infections urinaires à colibacilles : ils rapportent deux observations de pyélonéphrite aiguë de la grossesse, à germe lysable par le bactériophage ; vingt-quatre heures après la première injection, l'apyrexie est définitive, au prix d'une crise sudorale survenue deux heures après la piqûre.

En juillet de la même année, Courcoux, Philibert et Cordet relatent une observation de pyélonéphrite gravidique traitée par cette méthode : Il s'agit d'une jeune femme enceinte de six mois, présentant des urines troubles, et une élévation de température à 39°. Les urines contiennent des colibacilles qu'on parvient à lyser *in vitro* par une souche de bactériophage donnée par d'Herelle. Le filtrat des cultures lysées est injecté sous la peau à la dose de 5 centimètres cubes et dans la vessie à la dose de 15 centimètres cubes, ceci en une seule et unique fois. La température cède brusquement et ne reparait pas ; les urines s'éclaircissent mais contiennent encore du colibacille ; cependant le bactériophage recherché dans les urines y est retrouvé à plusieurs

examens. Le cours de la grossesse n'est troublé par aucune nouvelle poussée aiguë et l'accouchement s'effectue normalement.

En 1923, Beckerich et Hauduroy publient dans le *Bulletin Médical* onze observations nouvelles : les voici succinctement reproduites :

L'observation I a trait à une cystite chronique datant de trois ans, consécutive à une infection au cours de grossesse. La maladie évolue avec une succession de poussées aiguës, suivies de périodes de remission. Aucune amélioration par les antiseptiques urinaires. Le colibacille isolé est lysé *in vitro* par le bactériophage. Deux injections hypodermiques de 2 centimètres cubes déterminent la disparition de tous les phénomènes et la stérilisation des urines. L'état général s'améliore et la guérison clinique et bactériologique se maintient toujours quatre mois plus tard.

L'observation II relate l'histoire d'un ancien lithiasique qui persiste à présenter, après extraction d'un calcul du bassinnet gauche, et des instillations répétées de nitrate d'argent, une pyurie à colibacilles. On associe une injection de 2 centimètres cubes de bactériophage reconnu actif, à un nouveau lavage du bassinnet. Un mois après, la pyurie a diminué, les colibacilles sont moins abondants ; on refait un lavage du bassinnet. Le mois suivant les urines sont stériles et le restent au dernier examen pratiqué deux mois plus tard.

L'observation III se rapporte à une pyélonéphrite à colibacilles lysables par le bactériophage ; une injection de 2 centimètres cubes de principe lytique est suivie d'une guérison clinique et bactériologique qui se maintient depuis.

L'observation IV est celle d'un enfant d'un an atteint d'otite moyenne double, avec température à 40°, mauvais état général et urines purulentes riches en colibacilles. Deux injections de 0 centimètre cube 75 de bactériophage chacune, sont suivies de guérison clinique et bactériologique.

L'observation V se rapporte également à un bébé de vingt et un mois, atteint de grippe et de pyélonéphrite à colibacilles. Une injection de 0 centimètre cube 5 de bac-

tériophage. Trois jours après, guérison complète avec contrôle microscopique.

L'observation VI est du même ordre : enfant atteint de pyélonéphrite aiguë à colibacilles, guérie en quatre jours par deux injections de 0 centimètre cube 5 de bactériophage.

L'observation VII traite d'une secondipare, atteinte de pyélonéphrite aiguë avec température à 40° au moment de l'accouchement, et persistance de fièvre oscillant entre 38° et 39°, deux jours après. 0 centimètre cube 25 d'une souche de bactériophage lysant les colibacilles de la malade, amène la défervescence en cinq jours, mais il persiste du colibacille dans les urines.

Dans *l'observation VIII*, une pyélonéphrite à colibacilles, traitée par le nitrate d'argent, est améliorée, mais les germes pathogènes persistent dans l'urine. On injecte du bactériophage, et à la fin du même mois les urines sont stériles.

L'observation IX a trait à une pyélonéphrite aiguë au cours d'une grossesse au huitième mois, elle s'accompagne d'une température élevée et de frissons. Malgré l'absence de lyse du colibacille *in vitro* par le bactériophage, on pratique une injection de 0 centimètre cube 5 qui n'apporte aucune amélioration.

L'observation X se rapporte à une pyélonéphrite aiguë de la grossesse qui continue à évoluer avec de la fièvre, après l'accouchement, qui est normal. Malgré une bonne lyse *in vitro*, l'injection de 1 centimètre cube de bactériophage reste sans effet sur les poussées ultérieures.

Enfin, dans *l'observation XI*, est relaté un échec de la thérapeutique par le bactériophage, qui malgré une bonne lyse *in vitro*, ne paraît pas influencer l'évolution d'une pyélonéphrite de grossesse accompagnée de douleurs simulant une crise appendiculaire.

En mai 1924, Arloin, Dufourt, Bouvier et Sempé rapportent devant la Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, le cas suivant : Pyélonéphrite apparue chez un enfant de 13 ans ; les auto-vaccins échouent. On vérifie l'activité du

bactériophage sur le colibacille du malade ; pendant quatre jours on pratique une injection de 2 centimètres cubes, et une ampoule est ingérée par voie buccale. Guérison clinique complète depuis deux mois. Il persiste quelques colibacilles dans les urines.

Enfin, Pereira, dans sa thèse inaugurale de la Faculté de Médecine de Porto-Alegre, relate un cas de pyélonéphrite à colibacilles traitée par le bactériophage : Il s'agissait d'un malade présentant des phénomènes de cystite rebelle à tout traitement, avec amaigrissement, grandes oscillations thermiques. La lyse est obtenue *in vitro*. Cinq absorptions buccales de 10 centimètres cubes chaque fois, trois injections sous-cutanées de 1, 2, 3 centimètres cubes déterminent une guérison clinique et bactériologique qui se maintient.

Si nous classons ces divers résultats obtenus, nous trouvons : onze pyélonéphrites aiguës, dont sept pyélonéphrites de la grossesse, trois pyélonéphrites de la première enfance et une de l'adulte. Parmi les sept infections de la grossesse, on ne peut pas faire état du cas où la lyse n'existait pas *in vitro*, et pour lequel le traitement cependant institué, n'a pas eu de succès ; il reste six observations avec quatre guérisons cliniques, mais persistance du colibacille dans les urines, et deux échecs complets. Les trois pyélonéphrites de la première enfance et celle de l'adulte, ont guéri parfaitement cliniquement et bactériologiquement. Il reste cinq pyélonéphrites chroniques, avec deux guérisons absolues (cliniques et bactériologiques) ; deux cas de guérison parfaite, mais pour lesquels l'adjonction d'une thérapeutique simultanée par le nitrate d'argent, doit faire élever de sérieuses réserves ; enfin un échec complet.

Il est intéressant de rapprocher de ces premiers résultats, les expériences entreprises en Allemagne par Marcuse sur l'animal : Cet auteur réussit à provoquer chez six cobayes une infection vésicale à colibacilles accompagnée d'élimination prolongée du germe inoculé. Cette élimination fut arrêtée par l'instillation vésicale d'un bactériophage lysant ces colibacilles *in vitro* ; de plus, plusieurs cobayes réagirent en élaborant spontanément un bactériophage virulent vis-à-vis des bacilles du groupe dysentérique et de trois souches

de coli. Cette expérience est évidemment fort instructive, mais elle n'est pas à l'abri de tout reproche : Elle parvient bien à créer dans la cavité vésicale une infection à colibacille, mais celle-ci n'est aucunement comparable à la cystite observée chez l'homme, si souvent consécutive à une colibacillurie qui a son point d'appel dans l'intestin malade. D'Herelle a, à juste titre, maintes fois insisté sur la différence essentielle qui existe entre : « *infection naturelle* » et « *animal sensible* » ; si, par exemple, on inocule des bacilles d'Eberth à l'homme, on détermine chez lui une maladie expérimentale dont nous connaissons les caractères et que nous appelons fièvre typhoïde ; si nous inoculons ces bacilles à un lapin nous parvenons à le tuer avec des doses suffisantes, mais sans avoir réalisé une typhoïde expérimentale.

* * *

Les observations publiées à la suite d'essais thérapeutiques par le bactériophage dans les *infections à staphylocoques*, nous renseignent assez brièvement sur les résultats qu'on peut attendre de cette méthode en urologie ; elles ont surtout trait à des manifestations cutanées et à des complications d'ordre chirurgical.

Bruynoghe et Maisin ont les premiers, en 1921, appliqué ce traitement dans six cas de furoncles et anthrax ; ils se sont servi d'un principe lysant bien les cultures de staphylocoques *in vitro*, en sérum de lapin, en sérum humain, en bouillon. Les doses injectées ont varié de un demi à deux centimètres cubes. On pouvait constater en 24-48 heures, la résorption des éléments non évolués, l'évacuation rapide du pus collecté, et très vite l'assèchement des lésions après cette élimination.

Hauduroy a traité un anthrax grave, avec influence très nettement favorable sur le processus de guérison.

Bastin rapporte dans sa thèse les résultats obtenus par le bactériophage dans sept cas de furunculose, anthrax, fistules opératoires suite d'appendicectomie, ostéo-myélite ; pour cette dernière, échec complet ; pour les autres

cas l'action locale et par injections du principe lytique a été très nettement bonne.

Gratia communique, en 1922 à l'Académie Royale de Belgique, les résultats de cinquante cas de folliculites, furoncles, anthrax, abcès sous-cutanés, traités par un bactériophage préalablement expérimenté sur le lapin. Il proclame d'abord l'inocuité absolue du traitement. A la réaction locale, succèdent, vers la trente-sixième heure, une atténuation très marquée des phénomènes douloureux, une disparition rapide de l'érythème, le ramollissement précoce de l'induration, la résorption de l'œdème, et souvent une fluidification rapide des masses purulentes. L'auteur illustre ces conclusions de neuf observations détaillées.

Mourret, dans sa thèse (Paris, 1924) rapporte quatorze observations du même ordre dont, cependant, une de phlegmon de la gaine du pouce, deux d'abcès du sein, une d'adénite du creux axillaire ; les résultats sont favorables dans tous les cas, sauf dans un cas d'abcès du sein pour lequel aucune amélioration ne s'est manifestée à la suite du traitement.

Gougerot et Peyre (Société de Biologie, 1924) annoncent des succès dans le traitement local des sycosis staphylococciques.

Pierre Camus poursuit actuellement avec de bons résultats ses essais thérapeutiques, tant dans les sycosis et folliculites nasaires, que dans les otites externes rebelles.

Nelson Barboza seul, publie en 1923, dans le *Brazil Medico*, parmi quelques observations de staphylococcies traitées par le bactériophage en injections et applications locales, deux cas de pyélonéphrite, dont l'une coexistant avec une ostéo-myélite du tibia. Une injection de principe lytique est suivie de forte réaction ; l'amélioration, puis la guérison complète, sont promptement obtenues.

CHAPITRE II

POSOLOGIE ET MODALITÉS D'INTRODUCTION DU BACTÉRIOPHAGE

OBSERVATIONS RECUEILLIES

La connaissance de cette première documentation thérapeutique devait nous permettre d'administrer, selon des règles assez précises, le bactériophage à nos malades. Sa posologie est, en fait, dominée par les principes fondamentaux suivants :

Porter le bactériophage dans l'organisme au contact des microbes pathogènes qu'il a été reconnu apte à détruire.

Ne répéter cette introduction qu'un nombre de fois limité, afin d'obtenir un effet curatif, et non pas un effet vaccinant en provoquant dans l'organisme l'apparition de propriétés antibactériophages.

Les injections hypodermiques paraissent représenter la voie d'apport la plus efficace, mais c'est celle qu'il faut savoir ménager, celle à laquelle il ne faut faire appel qu'à trois ou quatre reprises tout au plus. On risquerait en multipliant les piqûres de sensibiliser l'organisme à l'infection à laquelle on veut le soustraire.

L'ingestion par voie buccale vient compléter ce premier mode d'administration ; le bactériophage n'est pas altéré par l'acidité du milieu gastrique qu'il traverse, il peut donc directement agir dans l'intestin sur les germes qui y pullulent, et, étant partiellement absorbé par sa muqueuse, étendre à tout l'organisme son action bienfaisante.

D'autre part, l'instillation de bactériophage dans la vessie vidée de son contenu, permet de le porter au contact des germes qui s'y trouvent. Les voies d'introduction buccale et vésicale complètent heureusement les effets de l'injection hypodermique ; elles ont, de plus, l'avantage de ne

pas déterminer de sensibilisation, et l'on peut avoir recours à elles à maintes reprises.

Il nous a paru rationnel d'adopter les modalités d'application et la posologie suivantes :

Dans les infections colibacillaires :

1) Injection d'une dose de 2 à 3 centimètres cubes de bactériophage anticolibacillaire sous la peau, renouvelée 2, 3, 4 fois tout au plus, avec, le plus souvent, intervalle d'un jour de repos entre les piqûres.

2) Pendant le même temps : absorption buccale à deux ou trois reprises de 10 à 20 centimètres cubes de principe lytique.

3) Pour compléter enfin, instillations vésicales de 10 à 20 centimètres cubes de bactériophage à deux ou trois reprises dans la même période, en recommandant au malade de s'efforcer de conserver le liquide injecté pendant environ deux à trois heures.

Dans les infections staphylococciques :

Nous avons fait deux à trois injections hypodermiques, chacune de 2 à 3 centimètres cubes de bactériophage anti-staphylococcique, en y joignant une à deux instillations vésicales de 10 à 20 centimètres cubes de la même préparation.

La durée totale du traitement n'excède pas ainsi quatre à six jours.

Le bactériophage que nous avons utilisé contre les infections colibacillaires est un principe dont de très nombreux passages ont exalté la polyvalence et la virulence. De même, le bactériophage antistaphylococcique employé, s'est montré capable de lyser les souches les plus variées de staphylocoques blancs, dorés, citrins, etc... Nous préciserons par ailleurs la technique à laquelle Hauduroy s'est arrêté pour la préparation de ce bactériophage.

Les urines des malades que nous avons traités et suivis, ont toujours été recueillies aseptiquement par cathétérisme vésical, en tubes stériles, et le culot de centrifugation ensemencé, soit sur gelose lactosée tournesolée, soit sur

glose Veillon. Les cultures obtenues après vingt-quatre heures de séjour à l'étuve à 37° ont servi à l'identification des germes et à la préparation d'une émulsion microbienne destinée à rechercher, avant tout traitement, la bactériolyse *in vitro*.

Enfin, durant le cours de ces applications thérapeutiques, nous avons systématiquement suspendu toutes les médications d'antisepsie urinaire susceptibles de fausser l'interprétation des résultats obtenus, et proscrit la quinine qui, nous l'avons vu, exerce une action d'arrêt sur le principe bactériophage.

. . .

Nous rapporterons d'abord les dix-sept observations d'*infections colibacillaires* que nous avons traitées par le bactériophage :

OBSERVATION I. — M^{me} D..., 22 ans, entre le 29 mai 1925, dans le service de M. Marion, avec une symptomatologie de pyélonéphrite aiguë, au cours d'une grossesse à son 5^e mois.

Le 21 mai, elle se plaint d'inappétence, de grande fatigue générale, elle n'est cependant pas constipée, elle n'a pas de fièvre.

Le 23 mai, apparaissent des frissons, une élévation thermique au-dessus de 38°, et une douleur lombaire bilatérale. Des phénomènes de pollakiurie se manifestent ; pas de dysurie, mais la malade s'aperçoit que ses urines sont troubles ; elle s'alite.

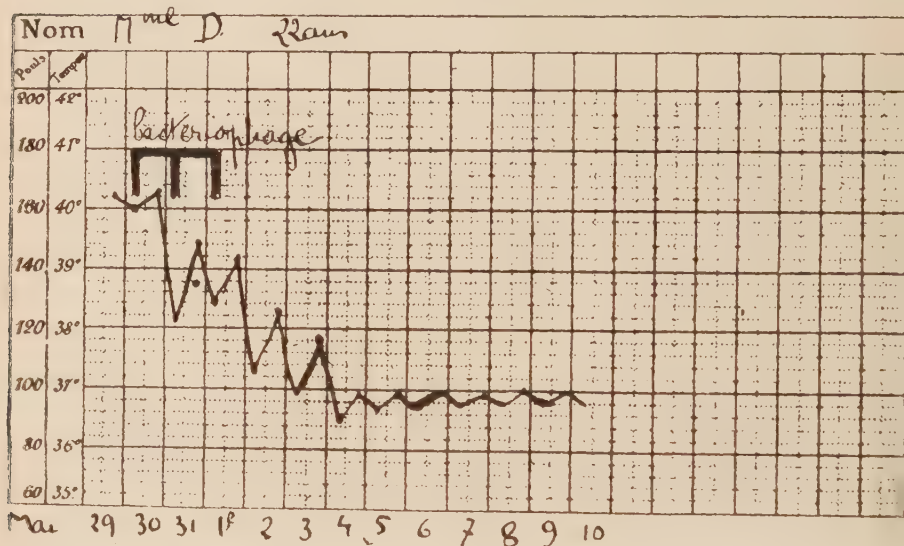
Du 23 au 29 mai, la fièvre persiste, élevée, presque en plateau entre 39°5 et 40°5, avec vomissements les 27 et 28 mai. A son entrée à l'hôpital, la malade a 40°2 de température rectale, un prélèvement aseptique des urines est pratiqué ; on reconnaît une infection urinaire à colibacilles, et sans attendre les résultats de la lyse *in vitro*, reconnue parfaite 48 heures plus tard, on injecte le 30 mai, au matin, 7 cm³ de bactériophage anticolibacillaire sous la peau, et on en fait absorber 5 cm³ par la bouche. La température qui était de 40° le matin, atteint 40°3 le soir.

Le 31, la température matinale n'est plus que de 38°1 ; nouvelle injection hypodermique de 5 cm³, et ingestion de 10 cm³ de principe lytique. Le soir la température atteint 39°4.

Le 1^{er} juin, introduction dans l'organisme des mêmes doses que la veille, température matinale : 38°4, vespérale : 39°2.

On interrompt le traitement ; le 2 juin la défervescence s'accroît, 37°3 le matin, 38°3 le soir. Le 3 juin, elle est à peu près complète. L'apyrexie est absolue à partir du 4 juin et se maintient telle jusqu'à la sortie de la malade le 10 juin. L'appétit reparaît,

l'état général s'améliore, les urines s'éclaircissent partiellement, mais contiennent encore des colibacilles.



La malade, qui devait venir nous revoir à la moindre alerte, ne s'est pas représentée depuis son hospitalisation.

Nous pouvons rapprocher de cette observation celle que le docteur Hauduroy nous a aimablement communiquée, et que nous reproduisons ci-dessous :

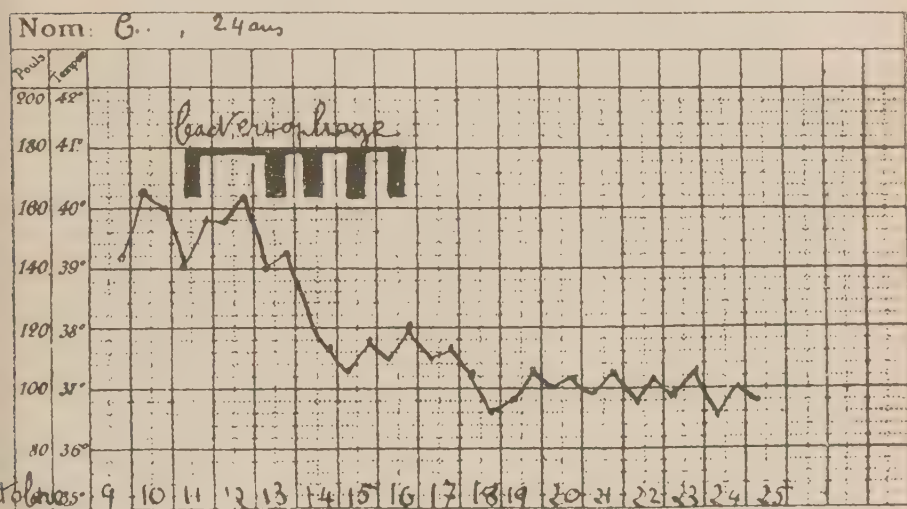
OBSERVATION I bis. — Mme G..., 24 ans, atteinte de pyélonéphrite aiguë, reconnue le 24 septembre 1924 à la symptomatologie suivante : douleurs abdominales violentes, pollakiurie et dysurie très marquées, fatigue générale extrême ; cependant les urines sont claires.

Le 2 octobre, les urines se troublent, elles contiennent de nombreux leucocytes et de très nombreux colibacilles.

Le 6 octobre, on pratique un examen cystoscopique qui révèle une cystite généralisée ; on fait alors des lavages de vessie.

Le 10 octobre, la température s'élève brusquement à 40°, et la malade entre à l'hôpital, très prostrée, avec des vomissements incessants et des douleurs très violentes dans la région lombaire droite. Les urines sont peu abondantes (250 cm³ en 24 heures), troubles avec gros dépôt purulent, et contiennent du colibacille. La palpation bimanuelle pratiquée dans la région lombaire droite, est très douloureuse ; points urétéraux très nets.

La lyse du colibacille étant complète par le bactériophage, on commence le traitement le 11 octobre (Dr Hauduroy), par ingestion de 10 cm³ de principe lytique, instillation vésicale de 20 cm³, injection hypodermique de 2 cm³. Les 13, 14, 15 et 16 octobre, on



continue les mêmes doses, en supprimant cependant l'injection hypodermique. Le 16 octobre, la température est tombée à 37°5, les urines plus abondantes (500 cm³) sont presque claires.

Le 20 octobre, la malade ne souffre plus : température 37°, 750 cm³ d'urine.

Le 24 octobre, l'apyrexie complète se maintient, l'état général est excellent, les urines ne contiennent plus de leucocytes, mais encore du colibacille.

OBSERVATION II. — M^{me} G..., 40 ans, enceinte de 6 mois, se présente à la consultation, le 15 avril 1925, pour des phénomènes de pollakiurie, surtout nocturne (9 fois), toutes les heures pendant la journée ; en même temps dysurie intense ; les urines sont franchement purulentes. Ces phénomènes durent depuis 3 mois ; le facies de la malade est pâle, et la fièvre fait depuis peu son apparition le soir. La constipation est très marquée.

La culture des urines montre une infection pure à colibacilles que nos souches de bactériophage lysent.

Le 18 avril : injection hypodermique de 3 cm³, prise buccale de 10 cm³.

Le 20 avril : même dose sous-cutanée, et instillation vésicale de 7 cm³.

Le 23 avril, on note une évidente amélioration de l'état général, la malade est moins fatiguée, les urines moins troubles, mais la pollakiurie persiste ; l'ensemencement des urines révèle encore de nombreux colibacilles ; mêmes constatations le 28 avril.

Le 6 mai, l'amélioration persiste, les uriness'éclaircissent encore, la dysurie disparaît.

Revue le 23 mai et le 15 juin, la malade se trouve fonctionnellement très bien, mais les urines sont encore troubles et contiennent des colibacilles.

OBSERVATION III. — M^{me} R..., 24 ans, enceinte de 2 mois et demi, présente depuis de nombreuses années des poussées d'entéro-colite muco-membraneuse. Elle se plaint depuis le début de juin 1925 de douleurs rénales droites ; les urines sont très troubles avec gros dépôt glaireux purulent ; on y trouve un colibacille qui est lysé par le bactériophage.

Le 25 juin, on injecte 5 cm³ de bactériophage sous la peau et on en fait ingérer 5 cm³ ; le 26, mêmes doses et mêmes voies d'introduction. Le 27 juin, 5 cm³ en injection hypodermique, et 5 cm³ en instillations vésicales ; le 29, 5 cm³ par la bouche et 5 cm³ dans la vessie ; la malade ne souffre plus du rein droit, les urines sont notablement plus claires ; il en est de même le 1^{er} juillet. Cependant, il y a toujours du colibacille dans les urines.

OBSERVATION IV. — M^{me} W..., 40 ans, entre au service Civile le 2 mai 1925, parce que, il y a quinze jours, elle a été prise d'une vive douleur rénale gauche, avec malaise général et élévation thermique à 39°1. Au bout de quatre jours, ces accidents aigus avaient cessé, puis reparu à nouveau. Au moment de l'examen, la malade est apyrétique, ne souffre plus des reins, mais manifeste un peu de pollakiurie, surtout nocturne (se lève quatre fois en moyenne).

Les reins ne sont pas perçus, mais on réveille un peu de sensibilité aux points pyélique et urétéraux gauches. La malade présente de plus d'abondantes pertes blanches et une grosse métrite ulcéreuse du col.

A l'interrogatoire, on apprend qu'elle a séjourné 22 ans aux colonies (Tonkin, Afrique du Nord) et que depuis ce moment, elle présente des crises d'entéro-colite muco-membraneuse fréquentes, avec des phases de constipation opiniâtre et poussées hémorroïdaires, suivies d'émission abondante de sang.

Le 3 mai, prise d'urines ; l'ensemencement détermine l'apparition d'une culture pure de colibacilles, que lyse notre souche de bactériophage.

On pratique le 1^{er} jour une injection hypodermique de 3 cm³,

et on fait absorber 7 cm³ par voie buccale ; le 2^e jour, même traitement. Quatre jours plus tard, une prise d'urines est stérile, on réinjecte cependant 3 cm³ sous la peau, et l'on instille 10 cm³ dans la vessie.

Le 29 mai, les urines sont toujours stériles, et la malade ne souffre plus ; mêmes constatations le 10 juin. Depuis lors, la malade a été opérée de ses hémorroïdes procidentes ; et la période de constipation qui a nécessairement suivi l'intervention, n'a pas déterminé de nouvelle infection urinaire.

OBSERVATION V. — M. T..., 19 ans. Constipé chronique, atteint en septembre 1924 d'une pyélonéphrite à colibacilles. En novembre, une cystoscopie révèle des lésions de cystite banale : vessie rouge et cedémateuse ; un cathétérisme urétéral bilatéral démontre la présence de pus et de colibacilles dans l'urine des deux reins. Des instillations de nitrate d'argent et de collargol amènent une certaine amélioration. Cependant, au moment où nous sommes amenés à traiter ce malade le 17 mai 1925, des phénomènes de cystite légère avec urines troubles sont encore constatés.

Le 19 mai, on isole des urines un colibacille dont la lyse est obtenue parfaitement.

Le 20 mai, injection de 3 cm³ de bactériophage sous la peau, et prise buccale de 5 cm³. Le 22, 3 cm³ hypodermiques.

Le 28 mai, la prise d'urine faite est entièrement négative ; 3 cm³ sont encore injectés sous la peau et 10 cm³ introduits dans la vessie.

Le 5 juin, les urines sont toujours parfaitement stériles et claires ; tout phénomène de cystite a disparu.

OBSERVATION VI. — M^{me} L..., 36 ans. Pyélonéphrite chronique à colibacilles, dont l'histoire clinique est complexe :

En 1916, à Salonique, dysentérie bacillaire traitée par la sérothérapie ; dès cette époque, apparition de phénomènes de cystite d'une durée de 15 jours.

En 1917, dysenterie amibienne compliquée d'abcès du foie ; reconnaissance d'une pyélonéphrite à colibacilles avec phénomènes de cystite et pyurie.

En 1920, l'infection urinaire persistant, on fait à la malade vingt-cinq lavages du bassinet gauche et trois lavages du bassinet droit. Devant l'absence d'amélioration, M. Marion pratique en 1921, une néphrostomie du rein gauche, qui atténue momentanément les troubles infectieux. Un nouveau drainage du rein gauche et des lavages du bassinet, sont nécessités en juillet 1922, par des accidents de rétention avec phénomènes généraux et fièvre, au cours d'une grossesse. Accouchement normal le 18 décembre 1922.

Depuis lors : pyurie et crises de cystite intermittentes, avec douleurs rénales bilatérales, plus intenses du côté gauche.

Le 3 avril 1925 : ensemencement des urines, qui montre une infection pure à colibacilles, lysables par le bactériophage.

A ce moment, la malade présente des douleurs assez vives dans la région lombaire gauche, des phénomènes de cystite et de fréquents accès fébriles, le soir.

Le 6 avril : première injection de 3 cm³ de bactériophage sous la peau et instillation de 7 cm³ dans la vessie.

Le 7, une injection hypodermique de 3 cm³. Deux jours après, prise d'urines qui révèle une diminution considérable des éléments microbiens ; la malade n'urine plus que trois fois dans la journée, au lieu de huit fois et ne se lève pas la nuit. Le 14 avril, nouvel examen d'urines : stérilité absolue.

Le 20 avril cependant, de rares colibacilles sont, à nouveau, trouvés dans les urines, malgré un excellent état général, la disparition complète des phénomènes de cystite, la limpidité des urines et l'apyrexie absolue ; même constatation le 23, on pratique alors une troisième injection de 3 cm³ de bactériophage, avec absorption de 10 cm³ par la bouche.

Le 2 mai, petite poussée nouvelle de cystite, d'une durée de deux heures avec élévation thermique à 38°6 le soir. On pratique une quatrième et dernière injection hypodermique de 20 cm³ de bactériophage, qui est très bien tolérée ; depuis, très grande amélioration fonctionnelle, malgré la persistance de colibacilles dans les urines : Pas de phénomènes de cystite, urines limpides, bon état général ; la malade peut se coucher sans peine sur son côté gauche, ce qu'elle n'avait pu faire depuis 1922 ; absence de fièvre.

Cette amélioration nette se maintient, la malade ayant été revue les 19 mai et 12 juin.

OBSERVATION VII. M^{me} T..., 43 ans. Entrée dans le service pour des phénomènes douloureux dans la région lombaire gauche, survenus il y a douze jours et accompagnés de fièvre (38°4) et d'un trouble très marqué des urines. Aucun phénomène vésical, pas d'hématuries. A l'examen : les reins ne sont ni perceptibles, ni douloureux, mais les urines sont franchement troubles.

Le 6 avril 1925 : l'ensemencement des urines démontre la présence de nombreux colibacilles lysables.

Le 8 avril, injection hypodermique de 3 cm³ de bactériophage.

Même dose le lendemain, plus une instillation vésicale de 10 cm³. Le 14, une prise d'urines dénote encore la présence de colibacilles urinaires, il en est de même le 27 avril, mais la fatigue générale de la malade s'est nettement atténuée, les douleurs lombaires spontanées ont disparu.

OBSERVATION VIII. — M^{me} D..., 46 ans, se plaint de douleurs dans l'hypochondre gauche, avec crises paroxystiques, depuis cinq ans ; en même temps pollakiurie surtout nocturne. La palpation des

reins est négative, les radiographies également, les urines sont limpides. Une prise d'urines révèle après ensemencement des colibacilles lysables par le bactériophage. Le 4 mai, injection hypodermique de 3 cm³ de bactériophage ; 7 cm³ de plus, sont ingérés. Mêmes doses le 5 mai. Le 8 mai, 7 cm³ en instillation vésicale, et 3 cm³ par la voie sous-cutanée. La prise des urines dénote une stérilité absolue, il en est de même le 14 mai. L'amélioration fonctionnelle est très grande ; la pollakiurie a complètement disparu. Cependant la colibacillurie reparait à deux examens successifs, les 22 et 30 mai, et ne cède pas à l'ingestion de 10 cm³ de principe lytique.

OBSERVATION IX. — M^{me} T..., 40 ans. Constipée chronique, souffrant d'hémorroïdes procidentes, traitée en avril 1923 pour des phénomènes de cystite, pollakiurie et dysurie avec urines claires. Les instillations vésicales de goménol, d'argyrol, de nitrate d'argent, les lavages à l'oxycyanure de mercure, l'absorption d'uraseptine, n'amènent qu'une amélioration passagère.

Le 20 janvier 1925, une division d'urines démontre le bon fonctionnement des deux reins, mais il y a de chaque côté présence de leucocytes et à droite de nombreuses bactéries.

Le 17 mai, 1925, la malade manifestant toujours une cystite rebelle, nous ensemençons ses urines : culture pure de colibacilles. La lyse microbienne étant bonne, on institue la thérapeutique par le bactériophage : le 19 mai, injection hypodermique de 3 cm³ et ingestion de 7 cm³ de bactériophage anti-colibacillaire.

Le lendemain, nouvelle injection sous-cutanée de 3 cm³. Le 25 mai, 3 cm³ hypodermiques et 7 cm³ en instillation vésicale. Le 29, la dysurie a cessé, l'état général s'est grandement amélioré, mais la colibacillurie persiste ; mêmes constatations le 11 juin.

OBSERVATION X. — M. G..., 35 ans. Malade atteint de lithiase rénale gauche, avec hématurie en 1923, confirmée par la radiographie. Nephrotomie et extraction du calcul par M. Marion, en mars 1924. Guérison complète en vingt jours. Les urines restent claires jusqu'en août de la même année ; depuis lors elles se sont troublées, sans dysurie, mais avec parfois de la pollakiurie diurne.

Une infection pure à colibacilles est diagnostiquée bactériologiquement. La lyse microbienne étant favorable, on commence le traitement par le bactériophage. Le 9 juillet, injection hypodermique de 3 cm³, instillation vésicale de 10 cm³ ; assez forte réaction locale, et le soir élévation thermique à 39°, avec sudation abondante. Le lendemain, nouvelle injection hypodermique de 3 cm³, et ingestion de 7 cm³. Le 11 juillet, même dose sous-cutanée, ainsi qu'une instillation vésicale de 7 cm³.

Le 15 juillet, le malade signale un grand éclaircissement des urines ; les colonies microbiennes sont rares à la culture.

Le 17 juillet, mêmes constatations, l'amélioration paraît s'accroître ; absorption « *per os* » de 10 cm³ de bactériophage.

Le 20, il n'y a plus de pollakiurie, urines claires ; microscopiquement on constate la présence dans les urines de quelques leucocytes et de colibacilles.

Le 25 juillet, malgré l'amélioration fonctionnelle persistante, les urines se retroublent à nouveau ; elles contiennent encore des colibacilles ainsi que le 31 du même mois.

OBSERVATION XI. — M^{me} R..., 17 ans, se plaint de douleurs rénales gauches depuis un mois ; le début ayant été marqué par des phénomènes douloureux intenses, une cystite très vive, avec pollakiurie toutes les demi-heures, trois quarts d'heures et poussée fébrile à 40°. Constipation chronique rebelle. Une cystoscopie révèle une vessie intolérante, avec vascularisation très marquée et œdème pérjurétéral gauche. Un prélèvement d'urine pratiqué le 9 avril 1925 démontre la présence de colibacilles dans une urine louche. Vu la lyse bactérienne favorable, le traitement par le bactériophage est entrepris immédiatement. Le 11 avril, 3 cm³ sous la peau, 10 cm³ par voie buccale ; le 14, 3 cm³ en injection hypodermique et 10 cm³ en instillation vésicale. Les 17 et 22 avril, l'ensemencement dénote toujours la présence de colibacilles. Le 25 avril, 3 cm³ en injection, et 10 cm³ en ingestion. Le 29, les colibacilles sont toujours aussi abondants.

Les phénomènes de cystite s'exagèrent le 2 mai, et persistent malgré une injection intra-musculaire de 20 cm³ qui est bien tolérée.

Le 20 mai, les troubles paraissent s'atténuer, mais une poussée nouvelle survient le 3 juin : les colibacilles n'ayant jamais disparu des urines.

OBSERVATION XII. — M^{lle} T..., 22 ans, vient consulter parce que, depuis un mois, elle souffre de douleurs rénales bilatérales ; en même temps dysurie sans pollakiurie, mais urines troubles. La malade ne manifeste pas de troubles intestinaux, mais se plaint d'inappétence, d'amaigrissement, d'une grande fatigue générale. Un examen bactériologique pratiqué avait démontré l'absence de bacilles de Koch, mais la présence de nombreux globules de pus et de colibacilles. La lyse microbienne est imparfaite. On institue cependant le traitement par le bactériophage. Le 22 juillet 1925, injection hypodermique de 3 cm³ et instillation vésicale de 10 cm³ ; le 23, même dose sous-cutanée, plus 10 cm³ en ingestion ; le 24 juillet, 10 cm³ en instillation vésicale et 3 cm³ hypodermiques. Malgré cette thérapeutique, les urines restent troubles, infectées et les symptômes fonctionnels ne s'amendent pas.

Nous relaterons brièvement les observations suivantes qui concernent des malades colibacillaires, traités *malgré l'absence de lyse microbienne* :

OBSERVATION XIII. — M^{me} G., 16 ans, enceinte de 5 mois, entrée dans le service Civile pour des accidents fébriles et douloureux dans la fosse lombaire gauche, avec frissons et mauvais état général.

Cinq jours plus tard, les douleurs s'étendent également à la région lombaire droite, avec de nouveaux frissons et des vomissements ; dix jours après ce début, les douleurs persistent, bien qu'atténuées ; la température oscille entre 38° et 38°6. Pas de phénomènes vésicaux, urines troubles et pâles. Le 4 avril 1925, prise d'urines : colibacilles nombreux et innombrables globules de pus ; pas de lyse par le bactériophage. Le traitement habituel est institué cependant : le 6 et le 8, 3 cm³ en injection hypodermique, une instillation vésicale de 10 cm³. Le 14 avril, une ampoule de 10 cm³ est ingérée. Le 16 avril, les 5 et 19 mai, l'infection urinaire se maintient telle, sans fièvre, les douleurs lombaires droites persistent.

OBSERVATION XIV. — M^{me} L..., 55 ans, traitée depuis novembre 1921 pour une cystite rebelle. Malade constipée chronique. En mars 1922, on commence des instillations vésicales de nitrate d'argent à 1/50 ; on en fait quatorze, sans grande amélioration. Deux divisions d'urines en 1922 et 1923, indiquent un bon fonctionnement rénal. On tente ensuite des instillations vésicales de nitrate d'argent à 1 %, puis de bleu de méthylène à 1 %. La malade continue toujours à uriner deux fois la nuit, toutes les deux à trois heures, le jour.

Le 13 mai 1925, ensemencement des urines : colibacilles purs inlysables par le bactériophage. Les 15 et 16 mai, injection hypodermique de 3 cm³, et ingestion de 10 cm³. Deux nouvelles injections hypodermiques les 20 et 22 mai. Les 20, 27 et 29, l'examen des urines ne traduit aucune amélioration ; les signes fonctionnels ne sont pas sensiblement modifiés.

OBSERVATION XV. — M^{me} M..., 22 ans, venue consulter le 26 mai 1925, étant enceinte de 6 mois, parce qu'elle s'aperçoit que ses urines sont troubles ; six jours auparavant crise pseudo-appendiculaire. Aucune symptomatologie vésicale. Ensemencement des urines : infection pure à colibacilles, inlysables par le bactériophage. Les 27 et 28 mai, injection sous-cutanée de 3 cm³, prise buccale et instillation vésicale de 10 cm³ ; le 2 juin, les urines contiennent toujours des colibacilles ; nouvelle injection de 5 cm³, et ingestion de 5 cm³.

Aucune amélioration le 12 juin : urines toujours troubles contenant d'innombrables colibacilles.

OBSERVATION XVI. — M^{me} O..., 50 ans, constipée chronique, vient consulter en février 1925 pour des phénomènes de cystite avec urines troubles, ptose rénale bilatérale. Revue en avril après 30 instillations vésicales de nitrate d'argent à 1 %, on ne note pas d'amélioration. Prise d'urines le 8 juin ; innombrables colibacilles reconnus inlysables. Trois injections hypodermiques de 3 cm³, pratiquées les 9, 10 et 13 juin ; deux prises de 5 cm³ de bactériophage par voie buccale, une instillation vésicale de 7 cm³, n'atténuent ni la dysurie, ni la pollakiurie, ni la septicité des urines.

OBSERVATION XVII. — M. B..., 50 ans. Pyélonéphrite chronique à colibacilles, urines troubles, fatigue générale insurmontable. Le malade a présenté en même temps des manifestations d'entéro-colite muco-membraneuse rebelle qui ont duré six mois. Le 18 juillet 1925, prise d'urines qui démontre une infection pure à colibacilles.

Pas de lyse par le bactériophage. Le 20 juillet : 3 cm³ hypodermiques, 10 cm³ en instillation vésicale ; le 21, même dose sous-cutanée et 10 cm³ par voie buccale ; le 23 juillet mêmes doses et mêmes voies d'introduction. Les 23 et 25 juillet, on ne note aucune amélioration fonctionnelle ou bactériologique.

. . .

Passons maintenant aux onze *infections staphylococciques*, que nous avons traitées par le bactériophage :

OBSERVATION XVIII. — M. C..., 27 ans ; malade soigné pour une hémorragie chronique ayant débuté il y a deux ans, et compliquée à ce moment d'orchio-épididymite droite ; depuis lors les urines sont constamment troubles, et le malade présente des douleurs lombaires bilatérales ; pas de fièvre.

Le 5 mars 1925, une séparation des urines démontre le bon fonctionnement des deux reins, mais la présence d'innombrables staphylocoques des deux côtés, sans pus. Les staphylocoques sont reconnus lysables par le bactériophage.

Le 16 mars, une injection de 3 cm³ de bactériophage hypodermique, suivie d'une légère réaction locale.

Le 17 mars, 2^e injection de 3 cm³ avec la même réaction passagère.

Le 23 mars, les urines sont très éclaircies ; la culture des urines relevées aseptiquement est entièrement négative.

Le 2 avril, on pratique une dernière injection sous-cutanée de 3 cm³, les urines prélevées sont toujours stériles. Une lame portant l'étalement d'une goutte matinale montre toujours la présence de gonocoques dans l'urèthre.

Revu en juillet, le malade reste guéri de son infection staphylococcique.

OBSERVATION XIX. — M. F..., 37 ans. Pyurique et phosphaturique depuis 20 ans. Une infection mixte des voies urinaires, à staphylocoques et colibacilles est diagnostiquée en 1911 ; lavages de vessie et traitement de la phosphaturie, puis application de vaccins de Wright.

En 1918, l'infection persistante est traitée par cent onze lavages de bassinnet au nitrate d'argent. En 1923, émission d'un petit calcul rénal gauche.

Au début de 1925, on pratique onze lavages du bassinnet au bleu de méthylène, puis sept injections de vaccins antistaphylococcique et anticolibacillaire.

Le 2 avril, nous ensemençons les urines du malade : infection staphylococcique pure ; le germe est reconnu lysable par le bactériophage. Deux injections hypodermiques de 3 cm³ de bactériophage antistaphylococcique sont pratiquées à un jour d'intervalle.

Le 8 avril, les urines sont stériles ; le 16, même constatation.

Le 25 avril, petite colique néphrétique. Le 30 avril et le 12 mai, les urines sont toujours stériles. Le 1^{er} juin, nouvelle crise de colique néphrétique avec émission de gravier. Le 16 juin nouvelle confirmation de la stérilité des urines. Le 20 octobre le malade vient d'émettre un petit calcul, urines amicrobiennes.

OBSERVATION XX. — Mme L..., 25 ans, entrée le 28 mars 1925, au service Civiale, pour des douleurs lombaires gauches, dont le début remonte à octobre 1924. Des douleurs très vives au début, sont devenues plus sourdes au bout d'une quinzaine de jours ; elles s'accompagnaient d'élévation thermique vespérale entre 38° et 39°. Ni frissons, ni vomissements, ni phénomènes vésicaux. En décembre 1924, un examen radiographique était resté négatif. Puis, le tableau de la pyélonéphrite se complète : urines troubles, pollakiurie diurne et nocturne, dysurie ; en même temps les douleurs lombaires gauches s'exaspèrent. A la palpation, on ne perçoit pas les reins, mais on réveille de la douleur à la pression au niveau des points costo-lombaire, pyélo-urétéral, gauches. Une division des urines révèle la présence de staphylocoques dans les deux reins, avec des globules de pus du côté gauche.

Le 1^{er} avril, l'ensemencement des urines donne une culture pure de staphylocoques, lysables par le bactériophage.

Le 2, injection hypodermique de 3 cm³ de bactériophage ; même dose le lendemain, plus une instillation de 10 cm³ de bactériophage dans la vessie.

Le 6 avril, la culture ne montre qu'une seule colonie de staphylocoques.

Le 7, nouvelle et dernière injection de 3 cm³. Depuis, la guérison est absolue. Les ensemencements pratiqués les 9, 14, 17 et 27 avril sont absolument négatifs. Même constatation le 14 mai et le 20 juillet ; à cette date, la malade est enceinte de 4 mois 1/2 et sa grossesse évolue tout à fait normalement.

OBSERVATION XXI. — M^{lle} L..., 24 ans, vient consulter le 1^{er} juillet 1925 pour de la pollakiurie, surtout diurne, sans dysurie, sans trouble des urines, sans douleurs lombaires ; cet état persiste depuis un an ; en même temps leucorrhée et métrite cervicale légère. Une prise aseptique des urines, révèle une infection pure à staphylocoques. La lyse microbienne par le bactériophage est partielle. Une injection hypodermique de 3 cm³ est pratiquée les 13, 14 et 15 juillet, ainsi qu'une instillation vésicale de 10 cm³, le 14. Le 17 juillet la guérison clinique et bactériologique est constatée.

OBSERVATION XXII. — M. W..., 20 ans, atteint il y a trois ans et demi d'une pyélonéphrite aiguë à staphylocoques, avec douleurs rénales bilatérales, fièvre pendant trois jours, et constipation d'urines troubles. Le 18 juillet 1925, le malade manifeste un peu de dysurie et de pollakiurie, ses urines sont un peu louches ; un traitement par absorption d'urotropine et dix piqûres d'auto-vaccin n'ont pas amené d'amélioration.

Nous ensemençons les urines du malade : culture pure de staphylocoques ; la lyse est favorable.

Le 20 juillet, injection hypodermique de 3 cm³, instillation vésicale de 10 cm³ de bactériophage.

Les 21 et 22, une injection sous-cutanée de 3 cm³.

Le 25 juillet, les urines sont limpides et stériles.

Le 27, une nouvelle vérification confirme la stérilité des urines.

OBSERVATION XXIII. — M^{me} M..., 35 ans, vient consulter le 9 juillet 1925 parce que depuis deux mois ses urines sont troubles, et que quinze jours plus tard est apparue une pollakiurie de toutes les heures le jour, avec dysurie. La malade signale des douleurs lombaires bilatérales spontanées, plus vives du côté droit. L'examen microscopique et l'ensemencement des urines montrent la présence de pus et d'innombrables staphylocoques. La lyse est reconnue bonne.

Le 11 juillet, injection de 3 cm³ sous la peau, et instillation vésicale de 10 cm³ de bactériophage antistaphylococcique. Le 13, nouvelle injection de 3 cm³. Le 15, nouvelle injection de 3 cm³ ; la pollakiurie paraît s'atténuer, encore un peu de dysurie.

Le 17, les troubles fonctionnels persistent encore, mais l'ensemencement des urines est négatif.

Le 22 juillet, les urines sont éclaircies ; depuis quatre jours la malade n'a plus de dysurie, elle urine toutes les trois heures le jour, et ne se lève plus la nuit ; l'ensemencement des urines est négatif.

OBSERVATION XXIV. — M. D..., 31 ans, entre dans le service le 23 avril 1925 pour de la pyurie. Il y a deux mois, brusquement, élévation passagère de température et apparition d'urines trou-

bles ; sensation douloureuse assez vague dans les lombes. Pas de phénomènes vésicaux. L'exploration des reins montre la présence de pus et d'innombrables staphylocoques de chaque côté, pas de troubles des éliminations. La lyse du staphylocoque étant parfaite, on commence le traitement par le bactériophage le 13 mai, après la sortie du malade de l'hôpital : une injection hypodermique de 3 cm³ détermine une grosse réaction locale qui immobilise le malade. Celui-ci ne se représente que le 25 mai pour la seconde injection hypodermique de 3 cm³ : grosse réaction fébrile, 40° le soir et herpès buccal. Le 9 juin, le malade a toujours des staphylocoques dans ses urines. Sur notre conseil, il rentre de nouveau à l'hôpital le 23 juin ; nous reprenons le traitement mal appliqué, et le 23, nous injectons 2 cm³ de bactériophage sous la peau, le lendemain la même dose plus une instillation vésicale de 6 cm³ : le 26, nous réinjectons 4 cm³ sous la peau.

Toutes ces injections ne s'accompagnent d'aucune réaction locale ou générale immédiate, mais le 29 juin une poussée orchio-épididymaire bilatérale avec fièvre se produit ; elle rétrocede progressivement.

Le malade continue à présenter des staphylocoques dans ses urines, à divers examens.

OBSERVATION XXV. — M^{lle} P..., 25 ans, présente de la pollakiurie diurne depuis trois semaines, que les antiseptiques urinaires absorbés par voie buccale, et les lavages vésicaux n'améliorent pas ; en même temps leucorrhée abondante. Le 10 juin, prise aseptique des urines et ensemencement : culture pure de staphylocoques que notre souche de bactériophage lyse.

Le 12 juin, injection hypodermique de 3 cm³, avec légère réaction locale ; mêmes doses les 13, 16 et 19 juin. La pollakiurie et la dysurie persistent, ainsi que l'infection staphylococcique vérifiée à trois reprises, le 15 juillet en dernier lieu.

OBSERVATION XXVI. — M^{me} R..., 26 ans, souffre des reins depuis quatre ans. Cependant depuis trois mois, une grande fatigue générale avec douleur lombaire droite très marquée et poussées fébriles intermittentes, contraint la malade à cesser son travail.

On note une ptose rénale droite très marquée. Le 13 février 1925, une division des urines témoigne du bon fonctionnement rénal, mais indique la présence de staphylocoques des deux côtés.

La lyse par le bactériophage est reconnue bonne.

Le 12 mars, une injection hypodermique de 3 cm³, avec légère réaction.

Le 13, nouvelle injection de 2 cm³ avec réaction locale.

Le 16, les urines sont stériles à l'ensemencement. Le 23, même constatation, la malade se sent bien ; légère douleur rénale droite liée à la ptose de ce côté, et qu'une sangle abdominale avec pelote soulage.

On fait à la malade une série de douze injections de cacodylate de soude.

Les urines restent stériles aux examens du 25 mars et du 20 avril. Le 22 mai, en concordance avec une poussée de métrite du col et de salpingite droite, les douleurs rénales reparaissent, les urines se troublent ; il y a réinfection par le staphylocoque.

Reprise du traitement : les 27 et 29 mai, injection de 3 cm³ de bactériophage sous la peau ; les urines restent infectées. Le 4 juin, dernière injection de 3 cm³ ; l'infection persiste.

Du 12 juin au 6 juillet, on tente alors l'effet d'un auto-vaccin chauffé. Le contenu de dix ampoules titrées de 200 millions à 2 milliards de germes, est injecté du 12 juin au 6 juillet, de deux jours en deux jours : l'infection staphylococcique persiste. Elle n'a pas encore cédé à la fin du mois de juillet à quatre lavages de bassinnet au nitrate d'argent.

Suivent deux observations d'infections staphylococciques traitées par le bactériophage. *bien que l'épreuve de lyse ait été négative* :

OBSERVATION XXVII. — M^{me} A..., 39 ans. Malade présentant des phénomènes de cystite et des douleurs rénales gauches. Le début des accidents remonte à cinq ou six mois, par des douleurs lombaires vives avec fièvre et frissons. Actuellement, la malade urine cinq à six fois la nuit, toutes les heures le jour. Le pôle inférieur du rein gauche est perçu ; douleur à la pression aux points costolombaire et para-ombilical gauches ; rien à droite. La division des urines a montré le bon fonctionnement des reins, mais l'existence d'une infection staphylococcique. L'épreuve de la lyse est négative. Le traitement est cependant institué :

Les 9 et 10 mai, une injection de 3 cm³ de bactériophage, renouvelée le 13, l'infection persistant. Le 18 mai, même constatation, on diagnostique également une grosse métrite cervicale avec leucorrhée abondante. Le 23 mai, dernière injection de 3 cm³ sous la peau, et instillation vésicale de 10 cm³. Le traitement reste inefficace, la fatigue générale est grande, la pollakiurie et la dysurie persistent.

Du 12 juin au 3 juillet, on a recours à un traitement par auto-vaccin chauffé, titré de 200 millions à 2 milliards de germes ; on ne note à sa suite aucune amélioration.

OBSERVATION XXVIII. — M^{me} P..., 26 ans. Pyélonéphrite à staphylocoques, datant de trois mois et demi, avec phénomènes de cystite, douleurs lombaires plus marquées à droite ; traitée sans succès par l'absorption buccale de bleu de méthylène, d'urotropine, et l'instillation vésicale d'argyrol.

Malgré l'absence de lyse du staphylocoque de la malade par le

bactériophage, on injecte le 30 juin 3 cm³ sous la peau, et 10 cm³ en instillation vésicale. Le lendemain, deuxième injection de 3 cm³. Le 3 juin, 3 cm³ hypodermiques et 10 cm³ dans la vessie. L'infection urinaire et les phénomènes de cystite persistent.

* * *

Nous rapportons enfin deux observations d'*infections mixtes* :

OBSERVATION XXIX. — Mme H..., 35 ans, vient consulter le 30 mars 1925, pour de petites hématuries terminales, sans troubles fonctionnels : traitée, après cystoscopie, pour une cystite banale, par les antiseptiques urinaires et les lavages vésicaux. Le 22 mai, un ensemencement des urines permet d'isoler un staphylocoque lysable par le bactériophage. Trois injections hypodermiques de 3 cm³ de bactériophage antistaphylococcique, pratiquées les 22, 25 et 28 mai, stérilisent les urines. Mais le 2 juin, les urines se troublent : l'ensemencement démontre la présence de colibacilles, mais il n'y a plus de staphylocoques.

Le 9 juin, la lyse du colibacille étant parfaite, on injecte 3 cm³ de bactériophage anticolibacillaire sous la peau, et on instille 7 cm³ dans la vessie ; le 10, injection nouvelle de 3 cm³ ; répétée le 15 juin, plus 7 cm³ en ingestion buccale.

Les urines sont dès ce moment stériles et le restent.

OBSERVATION XXX. — Mme C..., 57 ans. Infection urinaire dont le début remonterait à treize ans, étant survenue au cours d'une fièvre typhoïde grave. Etat stationnaire jusqu'à février 1924, à ce moment, pollakiurie survenant par crise, et dysurie ; douleur lombaire gauche et un peu de fièvre. Les urines restent troubles malgré l'absorption de bleu de méthylène. En avril 1925, apparition d'hématuries, totales en apparence ; la culture des urines démontre l'existence d'une infection urinaire mixte (staphylocoque-colibacille). La constipation est très marquée. Huit injections de vaccin anticolibacillaire améliorent légèrement les phénomènes vésicaux. Cinq instillations de nitrate d'argent à 1 % dans la vessie, une sixième à 2 % ne modifient pas la situation.

L'isolement des germes les démontre inlysables par les souches de bactériophage dont nous disposons. Les injections successives de principes antistaphylococcique et anticolibacillaire, avec la posologie habituelle, ne jugulent pas l'infection. Les deux agents microbiens sont encore retrouvés dans les urines le 20 juillet ; les phénomènes vésicaux persistent.

CHAPITRE III

CRITIQUE. — ESSAIS D'INTERPRÉTATION DÉDUCTIONS THÉRAPEUTIQUES

Les résultats que nous avons obtenus peuvent être schématisés dans le tableau d'ensemble suivant :

Infections à <i>colibacilles</i> : 17 cas.	{	Lyse <i>in vitro</i> partielle ou totale : 12 cas.	{	Guérison bactériologique : 2 cas. Guérison ou amélioration clinique : 8 cas. Echec total : 2 cas.
		Pas de lyse <i>in vitro</i> : 5 cas.		5 échecs totaux.
Infections à <i>staphylocoques</i> : 11 cas.	{	Lyse <i>in vitro</i> partielle ou totale : 9 cas.	{	Guérison bactériologique : 6 cas. Guérison suivie de rechute : 1 cas. Echec total : 2 cas.
		Pas de lyse <i>in vitro</i> : 2 cas.		2 échecs totaux.
Infections <i>mixtes</i> (sta- phylo-coli.) : 2 cas.	{	Bonne lyse : 1 cas.	{	Guérison bactériologique.
		Lyse imparfaite : 1 cas.		Echec total.

Il apparaît avec la plus grande netteté que l'épreuve de la lyse est un guide précieux qui permet, en général, de préjuger de l'action curative du bactériophage. Tous les cas traités malgré une bactériolyse absolument négative, n'ont pas subi la moindre amélioration (observations XIII à XVII, XXVII et XXVIII, XXX), il semble donc bien que le phénomène observé *in vitro*, s'il n'est évidemment que l'image très incomplète de ce qui doit se passer *in vivo*, rende un compte assez fidèle des effets thérapeutiques à espérer. D'autre part, dans une large mesure, les cas pour lesquels il y a absence de lyse, sont des cas chroniques ; d'où cette hypothèse assez séduisante : Le passage de l'infection à la chronicité serait le fait de la résistance du germe

infectant vis-à-vis du bactériophage que l'organisme peut lui opposer.

En comparant la proportion des cas de guérison complète dans les infections à colibacilles (2 sur 12) et à staphylocoques (6 sur 9), on voit qu'elle est bien plus en faveur des staphylococcies ; cependant dans les pyélonéphrites à colibacilles l'action du bactériophage ne peut être niée : Les courbes thermiques des états aigus, survenus ou non en cours de grossesse, en font foi (observations I et I *bis*) ; l'apyrexie est rapidement obtenue, l'amélioration fonctionnelle marche de pair avec la défervescence, et bientôt la guérison clinique est constatée. Parmi les cas d'infections colibacillaires subaiguës ou chroniques, nous relevons deux guérisons bactériologiques (observations IV et V) et sept améliorations (observations II et III, VI à X), dont la gamme s'étend de la guérison clinique totale sans confirmation bactériologique, à la simple sédation des troubles fonctionnels ou physiques. Nous apportons également deux échecs complets (observations XI et XII).

Pourquoi, malgré une bonne lyse microbienne, faut-il constater une telle variabilité dans les effets obtenus ? Deux facteurs interviennent de toute évidence : *L'état de l'intestin, la variabilité des races microbiennes pathogènes.*

L'influence du premier facteur est prépondérante. Chez presque tous les malades atteints d'infection urinaire à colibacilles, on parvient à découvrir des troubles intestinaux passagers ou durables. Depuis l'identification du syndrome entéro-rénal, ces faits sont reconnus, confirmés à chaque pas. C'est ainsi que, parmi les malades que nous avons suivis, nous avons noté chez les uns une constipation opiniâtre, des manifestations d'appendicite chronique, chez d'autres de l'entéro-colite muco-membraneuse, des antécédents de dysenterie, ou de fièvre typhoïde grave. A ces lésions intestinales, il est extrêmement difficile d'opposer une méthode thérapeutique assez efficace pour enrayer définitivement les décharges microbiennes de l'intestin dans la circulation générale, la bactériurie qui souvent la suit, et l'infection des voies excrétoires de l'urine qui en est parfois la conséquence ultime. (C'est pourquoi il est bon d'adjoindre dans ces cas à toute thérapeutique urinaire,

une diététique sévère visant à lutter contre les manifestations digestives). Ce retentissement permanent de l'intestin sur le rein est rendu plus évident encore si, confrontant à nouveau les effets curatifs obtenus dans les deux catégories d'infection que nous avons essayé de combattre, nous comparons la qualité de ces résultats : Les staphylococcies d'origine sanguine ou parfois ascendante, nous donnent une forte proportion de succès complets et quelques échecs totaux, l'infection éteinte n'a qu'exceptionnellement tendance à se renouveler ; à l'opposé, dans les infections colibacillaires nous obtenons souvent une amélioration ou guérison clinique, parfois une guérison bactériologique, puis une réaction intestinale s'amorce (crise d'entérocologie, débâcle diarrhéique, période de constipation opiniâtre), la bactériurie reparait, et l'infection urinaire se reproduit ou s'exalte.

La variabilité d'un jour à l'autre des souches microbiennes infectantes chez un même malade, est le deuxième facteur qui vient expliquer la tenacité d'infections colibacillaires, pour lesquelles une bonne lyse permettait d'envisager la guérison. Hauduroy a pu, au cours d'une même pyélonéphrite, en prélevant régulièrement des urines, isoler chaque fois un colibacille dont les réactions fermentatives étaient différentes de celles observées les jours précédents ; il s'agissait bien de souches microbiennes distinctes, il n'y avait donc rien d'étonnant à ce que le bactériophage capable de lyser le premier germe isolé, se montrât inactif vis-à-vis des germes identifiés ultérieurement.

La variabilité des races colibacillaires est un fait constamment observé. Ce bacille, Gram négatif, présente un extrême polymorphisme ; prélevé parmi des colonies diverses de même âge, développées sur des milieux identiques, il se présente tantôt ovale isodiamétrique, tantôt sous l'aspect de bâtonnets courts de 2 à 4 μ de long, sur 0,4 à 0,6 μ de large, groupés par paires ou en courtes chaînettes ; parfois c'est un filament allongé à extrémités arrondies. Il est d'une grande mobilité, il fait fermenter les milieux sucrés avec production de gaz, dégage de l'indol...

Et cependant, ces caractères classiques sont également très variables ; les réactions fermentatives des sucres diffé-

rent d'une souche à l'autre ; en voici quelques exemples tirés de nos observations :

OBSERVATIONS	MANNITE	ROUGE NEUTRE GLUCOSE	GLUCOSE	MALTOSE	LACTOSE	SACCHAROSE	INDOL
VIII		0 Pas de fluorescence Pas de virage	+ gaz		+ gaz	+ sans gaz	0
XIV	+ gaz	+ gaz fluorescence	+ gaz	+ gaz	+ gaz	+ gaz	
IX	+ gaz	+ gaz fluorescence	+ gaz	+ gaz	+ gaz	0	
V	+ gaz	+ gaz fluorescence	+ gaz	+ gaz	+ gaz	+ gaz	0
IV		0	+ sans gaz		+ sans gaz	0	0

D'autre part, à côté de ces colibacilles, assez proches du type classique, se range toute la catégorie des paracoliba-
cilles : Paracoli I immobile ; II, qui ne dégage pas d'indol ;
III, qui réunit les deux premiers caractères et, de ce fait,
se rapproche des bacilles dysentériques ; Paracoli IV lique-
faciens, assez voisin du bacillus proteus ; V, aux propriétés
chromogènes ; VI enfin, qui se rapproche du Paratyphique
B et des salmonelloses.

On conçoit aisément toute la complexité d'une telle clas-
sification certainement incomplète. A l'immense diversité
des germes devrait s'opposer une polyvalence multipliée
du bactériophage à laquelle on ne parvient pas encore.

De nos observations d'infections colibacillaires traitées
par le bactériophage, se dégagent en somme des résultats
thérapeutiques très variables ; si nous les comparons à ceux
qu'ont publiés Beckerich et Hauduroy, nous devons re-
connaître que nos statistiques sont moins favorables que
les leurs. Peut-être faut-il cependant attribuer ce fait, à cette
particularité que parmi les six guérisons complètes que ces
auteurs ont rapporté, trois ont trait à des pyélonéphrites
de la première enfance, par conséquent à des infections ré-
centes greffées sur des organismes jeunes.

Les six guérisons complètes sur neuf cas d'infections staphylococciques avec lyse favorable (observations XVIII à XXIII), nous font tout autrement apprécier la valeur thérapeutique du bactériophage dans les staphylococcies. Ici, pas de ces améliorations passagères qu'entrecoupent des poussées nouvelles, mais la stérilisation rapide et apparemment définitive des urines. Dans un seul cas (observation XXVI) une rechute est survenue après deux mois, en concomittance avec une réaction salpingienne et une abondante leucorrhée ; elle est restée cette fois résistante à toute thérapeutique (bactériophage, vaccin, lavages du bassin).

Quant aux deux échecs totaux (observations XXIV et XXV), malgré une lyse favorable, ils sont d'une interprétation difficile dans l'état actuel de nos connaissances ; on ne peut faire intervenir pour eux les deux facteurs invoqués pour expliquer les échecs subis dans les infections colibacillaires.

Les deux infections mixtes (staphylocoque-colibacille) que nous avons eu l'occasion de traiter, se sont comportées différemment, suivant exactement les indications de la bactériolyse après séparation préalable des germes. Le staphylocoque et le colibacille, isolés de l'urine de la malade de l'observation XXIX, étant lysables, la guérison a été aisément obtenue.

Des *réactions* locales et générales consécutives aux injections de bactériophage ont été signalées par plusieurs auteurs, en particulier par Bruynoghe et Maisin, et par Gratia, qui ont cherché à en préciser l'origine : Faut-il incriminer le bouillon ou l'eau peptonée utilisée comme véhicule, le bactériophage lui-même, ou les produits de lyse microbienne ? Ce sont, vraisemblablement, ces dernières qui doivent être mises le plus souvent en cause. A vrai dire, les réactions nous ont toujours paru être de faible intensité ; localement l'injection de bactériophage anticolibacillaire ne détermine qu'une réaction insignifiante ; l'injection de principe anti-staphylococcique en détermine, sans conteste, une un peu plus importante : rougeur locale, avec un peu d'impotence

fonctionnelle selon le siège de la piqûre, sont les seuls phénomènes observés ; nous avons eu l'occasion de les suivre sur nous-même à deux reprises, la réaction était très tolérable. Une réaction générale a pu, par contre, être quelques fois observée dans les deux catégories d'infection, surtout chez les individus très débilités. On note alors, dans les quelques heures qui suivent l'injection, une crise sudorale avec élévation thermique. Nous avons noté ce fait chez quelques-uns de nos malades ; de plus, dans un cas, nous avons constaté après plusieurs injections, l'apparition durant vingt-quatre heures de papules urticariennes disséminées avec sensations prurigineuses, que nous croyons pouvoir mettre sur le compte de l'eau peptonée.

En résumé : les réactions observées sont, en général, insignifiantes, mais il est indispensable que le bactériophage ait été préparé avec grand soin, que les ampoules aient été vérifiées avant usage, car l'apparition des cultures secondaires a dû souvent être la cause des manifestations signalées. Nous reviendrons plus loin sur ce point important de technique.

* * *

Nous achèverons cette partie critique en apportant quelques précisions sur les *indications* de cette méthode thérapeutique : L'application du bactériophage paraît être indiquée dans toutes les infections simples de l'arbre urinaire, liées au colibacille ou au staphylocoque. Ces infections peuvent être influencées à tous les stades de leur évolution, soit à la phase de bactériurie isolée, soit à celle de pyurie microscopique, soit à celle de pyurie franche ; qu'il s'agisse d'urétero-pyélo-néphrite accompagnée ou non de phénomènes de cystite, qu'il s'agisse d'infections aiguës ou d'infections chroniques, on ne s'attaquera qu'aux pyélonéphrites ainsi définies : « *injection du rein et du bassin* » sans production de cavité purulente au dépens du tissu rénal » (Marion) ; on renoncera à la thérapeutique par le bactériophage dans toute infection compliquée d'uro-pyonéphrose, de pyonéphrose, de phlegmon périnéphrétique, on ne ferait que perdre un temps précieux.

On ne traitera pas les infections survenues sur un rein préalablement malade, hydronéphrotique ou calculeux. Ce n'est que, lorsque l'intégrité mécanique des voies urinaires aura été rétablie, qu'on pourra tenter, si l'infection persiste, l'action du bactériophage.

On n'y aura pas recours dans les cystites banales dont quelques instillations de nitrate d'argent viennent facilement à bout.

Enfin, et surtout, on s'attachera à dépister une tuberculose rénale latente : nombreux sont les cas d'infections urinaires d'apparence banales, qui sont, en réalité, de la tuberculose sur laquelle s'est greffée une infection microbienne secondaire passée au premier plan. La recherche répétée du bacille de Koch dans les urines pouvant être négative, on ne manquera pas, dans les cas suspects, de pratiquer la division des urines : La chute des éliminations de l'urée et des chlorures, le trouble d'élimination de la phénol-sulfonphtaléine, l'inoculation positive au cobaye, permettant de porter le diagnostic décisif.

Toutes ces conditions étant remplies, il ne sera, bien entendu, utile de pratiquer le traitement par le bactériophage, que si la lyse microbienne est obtenue *in vitro*.

CHAPITRE IV

TECHNIQUES D'ISOLEMENT, D'EXALTATION ET DE PRÉPARATION D'UN BACTÉRIOPHAGE POUR L'USAGE THÉRAPEUTIQUE

Nous atteignons ici le point capital de cette étude : Disposer d'un principe actif étant la condition essentielle du succès thérapeutique. Il semble bien que divers expérimentateurs malheureux aient été les victimes de manipulations défectueuses, que certaines réactions locales et générales, particulièrement violentes, doivent être mises sur le compte de filtrations incorrectes ou de cultures secondaires insoupçonnées. Nous allons donc préciser les temps successifs par lesquels il faut passer pour mener à bien la préparation d'un bactériophage apte à être injecté au malade : *technique d'isolement à partir de milieux organiques divers.*

Technique d'exaltation de virulence et de polyvalence.

Technique de préparation définitive pour emploi thérapeutique.

La *technique d'isolement* du bactériophage repose sur la propriété que possède celui-ci avec d'autres ultra-virus, de filtrer à travers les bougies de porcelaine les plus serrées. L'instrumentation nécessaire est assez restreinte : des milieux de culture ordinaires, une trompe à vide avec son manomètre, des bougies de porcelaine que, selon les préférences, on pourra monter, soit sur l'appareil de Martin, soit sur celui de Kitasato, soit sur un dispositif plus simple que nous allons décrire. — Les deux premiers appareils ont, en effet, l'inconvénient d'être coûteux et fragiles; ils se brisent aisément pendant la stérilisation, ils nécessitent une obturation par bouchons de caoutchouc très rapidement

mis hors d'usage. Pour ces raisons diverses, Hauduroy a adopté un appareillage plus simple qui lui donne entière satisfaction : Un gros tube de verre de 45 millimètres de diamètre, ouvert à l'une de ses extrémités, possède à mi-hauteur une tubulure latérale de 4 à 5 centimètres de long. Une grand bougie Chamberland L3 est entourée d'un morceau de coton au niveau de son extrémité vernissée, on l'introduit à force dans le tube, qui, grâce à la couche de coton, va se trouver hermétiquement clos : la tubulure latérale est obturée avec un peu d'ouate. Il ne reste plus qu'à porter l'appareil à l'autoclave, où on le soumet à une température de 120° pendant vingt minutes ; stérilisé, il est prêt à fonctionner.

Pour l'utiliser, il suffit de verser dans la bougie le liquide à filtrer, de relier la tubulure latérale à la trompe à vide ; on cherche à obtenir une pression de 2^{mm} au plus ; en cinq minutes environ on obtient plusieurs centimètres cubes de filtrat qui, aspiré de dehors en dedans, s'écoule goutte à goutte au fond du gros tube : il est alors facile de déboucher ce dernier et de prélever aseptiquement avec une pipette à boule le liquide qui y est collecté.

Il faut apporter un soin particulier à la vérification des bougies utilisées, la stérilisation les altère assez vite et en modifie tout au moins les qualités : Après chaque filtration il est recommandé de les régénérer : pour cela, on les porte à ébullition pendant une demi-heure, on les fait ensuite sécher douze heures à l'étuve à 50°, puis passer durant trois heures au four à moufle (elles y sont portées au rouge blanc). Après cette régénération, on vérifie leur étanchéité dans l'eau sous pression. Les bougies peuvent être à nouveau utilisées après ces diverses manipulations. Quoiqu'il en soit, quel que soit l'appareillage adopté, on aura recours à la technique suivante imaginée par d'Herelle, et rendue plus sensible par certaines modifications apportées par Hauduroy :

Le milieu organique au sein duquel on voudra chercher à isoler du bactériophage sera, quelle que soit sa nature, ensemencé sur bouillon ou eau peptonée stérile, et mis à l'étuve douze à vingt-quatre heures. Il pourra s'agir de selles ou d'urines, de pus ou de sérosité, parfois de sang ou

d'une culture microbienne. Suivant l'épaisseur du milieu de culture que le séjour à l'étuve aura tant soit peu homogénéisé, il pourra être nécessaire de pratiquer une première filtration grossière sur papier double ou triple, ou sur terre d'infusoire ; on évitera ainsi un colmatage rapide de la bougie sur laquelle sera enfin réalisée la filtration définitive. Si on opère sur un milieu assez limpide, la filtration intermédiaire pourra être supprimée.

Le passage sur bougie Chamberland met donc à notre disposition un filtrat stérile, mais qui n'est peut-être pas « ultra-stérile », si l'on parvient à y démontrer la présence de bactériophage. On ensemence alors quatre tubes d'eau peptonée ou de bouillon avec une culture âgée de vingt-quatre heures, du microbe qu'on désire lyser. Le premier tube ensemencé sert de témoin, les 2^e, 3^e, 4^e reçoivent respectivement une goutte, 1 centimètre cube, 2 centimètres cubes du filtrat. On laisse alors ces 4 tubes à la température du laboratoire (20° environ) afin de suivre avec précision la lyse qu'on espère observer. Mettre les tubes à l'étude pendant douze à dix-huit heures, et lire ensuite les résultats, comme le conseille d'Herelle, est un procédé plus rapide, mais qui ne permet pas d'interpréter aisément toutes les modalités du phénomène ; on peut, par contre, à la température de la pièce, le détailler « au ralenti ».

La lecture des résultats est faite dans un temps variant de douze à trente-six heures, au moment où le tube témoin est nettement trouble ; les trois autres tubes qui ont reçu une plus ou moins grande quantité de filtrat, peuvent être tous clairs, c'est qu'on a isolé d'emblée un principe lytique très actif ; ils peuvent être troubles, mais à un degré moindre que le tube témoin, c'est qu'on a isolé un bactériophage de faible activité ; ils peuvent être aussi troubles que le témoin, il se peut alors qu'il n'y ait pas de bactériophage dans le filtrat, mais on n'en peut acquérir la certitude qu'après avoir tenté les épreuves d'exaltation que nous étudierons plus loin.

On peut être autorisé, pour gagner du temps, à apporter une variante à cette méthode : Ensemencer les quatre tubes avec le microbe qu'on désire lyser, porter deux à trois heures à l'étuve jusqu'à l'obtention d'un léger trouble ; à ce mo-

ment, ajouter le filtrat dans trois des tubes et terminer l'expérience à la température du laboratoire.

Possédant un principe déterminant une bactériolyse *in vitro*, il ne faut pas manquer d'éprouver son action en série ; cette caractéristique fondamentale permettant d'affirmer qu'il s'agit bien de bactériophage.

* * *

La technique d'exaltation de virulence du bactériophage s'applique d'une part aux souches d'activité faible, d'autre part aux filtrats auxquels l'épreuve de la lyse paraît, à première vue, dénier tout pouvoir bactériolysant. On opère de la façon suivante :

Les tubes de cultures microbiennes additionnées de filtrat qui étaient devenus aussi troubles que le témoin, sont soumis à une nouvelle filtration sur bougie. Le liquide ainsi obtenu est de nouveau ajouté, à la dose de un à deux centimètres cubes, à une culture jeune du microbe à lyser ; si le résultat est encore négatif, on recommence 3, 4, 5, 10 fois, si c'est nécessaire.

Si, après cette série de passages, il n'y a toujours aucune ébauche de lyse, on est droit de conclure, soit à l'absence de bactériophage, soit à la résistance du microbe qu'on lui oppose. Mais, le plus souvent, la lyse s'opère de mieux en mieux dès le deuxième ou troisième passage, et les cultures secondaires sont d'apparition de plus en plus tardive. Les ensemencements sur milieu solide démontrent la multiplication progressive des plages claires, et il est aisé, grâce à la méthode des dilutions, de pratiquer la numération approximative du principe lytique contenu dans le filtrat.

On parvient également à exalter la virulence du bactériophage, en le faisant passer sur l'animal : on injecte à un cobaye une dose assez forte de bactériophage, en même temps qu'une émulsion vivante et jeune des microbes qu'il lyse ; l'animal supporte bien cette double injection, ses excréta sont recueillis pendant vingt-quatre à quarante-huit heures, et on y trouve un bactériophage plus actif que celui qui avait été inoculé. Le phénomène de l'exaltation a cependant des limites qui semblent être définies

pour chaque souche de principe lytique, et qu'on ne parvient pas à dépasser.

La *technique d'augmentation de la polyvalence* est fondée sur la mise au contact du principe lytique avec des germes provenant de collections diverses. Après des passages répétés, réalisés d'abord à la température du laboratoire, puis à celle de l'étuve (selon la technique de d'Herelle), on parvient à enrichir considérablement la polyvalence du bactériophage. Il parvient ainsi à étendre son activité à des souches microbiennes qui lui résistaient auparavant.

*
*
*

La *préparation du bactériophage pour l'usage thérapeutique* nécessite un temps relativement restreint. Si les souches que l'on conserve dans son étuve se montrent actives vis-à-vis du microbe du malade, quarante-huit heures suffisent pour cultiver le germe et observer la lyse *in vitro*. Si le bactériophage n'est pas, ou n'est qu'insuffisamment virulent, une huitaine de jours est indispensable pour faire subir plusieurs passages successifs sur le microbe du malade, en avoir finalement une bonne lyse, et pour maintenir trois à quatre jours à l'étuve le filtrat, afin d'en éprouver la stérilité.

Voici comment on peut procéder : A côté du tube de culture témoin, on dispose trois autres tubes d'eau peptonée reconnue neutre ou légèrement alcaline ; ils servent à suivre le phénomène de la lyse. Celle-ci une fois réalisée, on a entre les mains une quantité de liquide suffisante pour appliquer un traitement. Il faut cependant bien se garder de l'utiliser extemporanément, il est indispensable de multiplier les précautions pour échapper à toute cause d'infection : Le liquide clair des trois tubes, doit être à nouveau filtré avec soin sur une bougie dûment vérifiée. L'opération est menée sous une pression basse de 20 centimètres au plus ; elle ne doit pas durer plus de dix minutes. Le filtrat recueilli est réparti en ampoules obturées avec un tampon stérile ; celles-ci sont laissées trois à quatre jours à l'étuve à 37° pour vérifier l'absence de cultures secondaires. On

aura alors seulement le droit de sceller les ampoules et de commencer le traitement.

Pendant l'application thérapeutique, on vérifiera avant chaque usage la limpidité du contenu des ampoules ; cette vérification sera, *a fortiori*, plus minutieuse encore si l'on se sert d'un lot d'ampoules préparées depuis un laps de temps prolongé. *Il faut se méfier toujours des cultures secondaires* qui peuvent apparaître malgré la grande virulence du principe lytique, malgré la plus rigoureuse technique de préparation ; elles menacent toujours d'apporter dans une provision importante d'ampoules stockées, un déchet considérable.

Elles peuvent se manifester diversement, par un trouble ou un louche généralisé du milieu, qui a les caractères habituels d'une culture type ; mais elles se traduisent le plus souvent à la vue par des aspects particuliers qu'il est intéressant de préciser : Tantôt, c'est au fond de l'ampoule, un dépôt pulvérulent qui s'élève en volutes lorsqu'on agite le liquide ; tantôt on remarque, dans un milieu clair, de petits grumeaux blanc grisâtre, ou des particules fort ténues d'aspect soyeux. Il s'agit là de cultures secondaires dont la morphologie est spéciale, non seulement macroscopiquement, mais microscopiquement : Les forts grossissement ne montrant que des amas de corpuscules agglomérés, ces corpuscules repiqués sur des milieux nutritifs et portés à l'étuve, mènent très difficilement à des aspects typiques de colonies microbiennes.

En résumé, la préparation d'un bactériophage, apte à être injecté au malade, ne présente pas de grandes difficultés techniques, mais nécessite une série de tours de main précis, que l'habitude seule permet d'acquérir.

CHAPITRE V

LE BACTÉRIOPHAGE ET LES AUTRES MÉTHODES THÉRAPEUTIQUES RECONNUES EFFICACES CONTRE LES INFECTIONS URINAIRES

Renseignés sur la valeur curative actuelle et la préparation du principe bactériophage, il nous paraît possible de situer cette méthode nouvelle, parmi toutes celles qui sont généralement adoptées pour combattre les infections urinaires, et dont l'efficacité est reconnue : Elle ne s'oppose à aucune d'elles, elle apporte seulement à la thérapeutique une arme nouvelle.

On peut venir à bout d'infections colibacillaires aiguës ou même chroniques, par l'observance d'un régime stricte, lacté, hydrominéral, diurétique dans les cas aigus, lacto-végétarien plus ou moins sévère dans les cas chroniques. Si la sédation n'est pas alors obtenue, on peut encore la déterminer par l'administration buccale d'antiseptiques urinaires, tels que le collargol, tels que les divers dérivés de l'urotropine. Ce sont là des moyens curatifs simples, de maniement facile, qui donnent souvent d'excellents résultats, et auxquels, de ce fait, on doit accorder la priorité,

Cependant, si l'on est en présence de pyélonéphrites aiguës, — gravidiques, par exemple — avec hyperthermie et mauvais état général persistant malgré un régime stricte et les médications antiseptiques, il nous semble que le bactériophage peut trouver sa place à côté de cette méthode merveilleuse qu'est le cathétérisme urétéral, et dont les succès ne se comptent plus ; la mise en place des sondes à demeure, associée ou non à de petits lavages antiseptiques répétés des bassinets, entraîne le plus souvent une chute thermique brusque et définitive : Il nous paraît que, lorsque la thérapeutique par le bactériophage peut être instituée,

les résultats observés sont très voisins de ceux-là ; la température s'abaisse peut-être moins brusquement, mais atteint cependant la normale après une défervescence en lysis, et l'on évite, au prix de deux à trois injections sous-cutanées, les sensations pénibles que la conservation prolongée des sondes détermine parfois chez les malades.

Dans les infections colibacillaires chroniques résistant aux traitements habituels, les effets du bactériophage paraissent devoir être éprouvés. On ne perdra, en cas d'insuccès, qu'un temps fort court ; il sera toujours possible d'entreprendre alors des lavages du bassinnet avec des solutions de collargol, de nitrate d'argent ou d'autres antiseptiques.

Ces conclusions s'appliquent, avec plus de force encore, aux infections staphylococciques, si souvent d'origine sanguine, parfois d'origine ascendante, et de ce fait peu influencées par les régimes ; si les antiseptiques, pris par voie buccale, en viennent assez souvent à bout, il est des cas d'une extrême ténacité dans lesquels le bactériophage est à conseiller, car ses succès sont nombreux dans cette catégorie d'infections.

Il nous reste à mettre en parallèle les effets de la vaccinothérapie et ceux du bactériophage : Les stock-vaccins, et surtout les auto-vaccins, ont donné entre les mains d'expérimentateurs avertis, des résultats encourageants ; des statistiques portant sur un nombre très élevé de cas, en témoignent. C'est, dans les pyélonéphrites rebelles, une méthode thérapeutique qu'il ne faut pas manquer de préconiser. Pourtant, si les succès enregistrés dans les infections staphylococciques sont particulièrement intéressants, ceux observés dans les infections colibacillaires paraissent sujets à certaines critiques. Il est nécessaire, disent des thérapeutes compétents, de poursuivre les injections vaccinales régulièrement pendant des mois, parfois même des années ; or, il est d'autre part admis que les infections aiguës guérissent spontanément dans un cinquième des cas, et que dans les infections chroniques sous l'influence d'une amélioration des troubles intestinaux, on note des guérisons spontanées, que peuvent suivre d'ailleurs à plus ou moins longue échéance, des rechutes nouvelles. Il règne donc une grande imprécision, et un jugement équitable peut être difficilement porté.

La thérapeutique par le bactériophage, par contre, menée à bien en quatre à cinq jours, peut être jugée en huit à dix au plus ; elle permet, de ce fait, une interprétation plus judicieuse des constatations cliniques. Nous avons obtenu la guérison complète et durable de deux malades porteurs d'une infection staphylococcique ancienne que la vaccinothérapie répétée n'avait pu stériliser. Nous avons, sans succès, traité par des vaccins deux malades que le bactériophage n'avait pas soulagées. Mais il est logique cependant d'admettre que des infections, rebelles à l'action du bactériophage, peuvent être heureusement influencées par la vaccinothérapie ; et, en définitif, ces deux méthodes semblent appelées à se compléter heureusement.

Quant à la sérothérapie, son emploi en urologie n'a, jusqu'ici, reçu que de trop rares sanctions cliniques, pour que puisse être entreprise quelque discussion sur sa valeur thérapeutique.

CONCLUSIONS

Pour porter sur la valeur thérapeutique du bactériophage en urologie un jugement définitif, il faudrait non seulement rassembler une documentation clinique beaucoup plus considérable, mais encore — et surtout — avoir des méthodes actuelles de préparation de l'agent curatif, l'impression d'une mise au point définitive. Or, devant un problème biologique aussi vaste, dont l'étude méthodique a été si récemment entreprise, on est en droit d'admettre comme vraisemblable l'imperfection des techniques actuellement préconisées. La question étant en pleine évolution, les conclusions que nous pouvons apporter ne peuvent être que des *conclusions d'attente*.

. . .

I. La valeur thérapeutique du bactériophage paraît s'affirmer dans les infections urinaires. Limitée rigoureusement aux infections non tuberculeuses du rein, aux bactériuries simples et aux pyélonéphrites à colibacilles ou à staphylocoques, qu'aucun obstacle mécanique au cours de l'urine, qu'aucun corps étranger ne viennent compliquer, cette méthode curative nous a fourni une intéressante proportion de succès complets et d'améliorations cliniques.

II. L'épreuve de la lyse microbienne *in vitro* est le guide indispensable de cette thérapeutique. Son échec apporte la certitude de l'insuccès, sa réussite permet d'espérer la guérison complète ou une amélioration fonctionnelle considérable.

III. Les résultats enregistrés permettent d'augurer plus favorablement des infections staphylococciques que des infections colibacillaires, des formes à évolution aiguë ou subaiguë, que des formes chroniques, des infections développées sur des organismes jeunes, que de celles atteignant

les individus adultes ou âgés. Cette méthode thérapeutique prend ainsi une place de premier plan parmi tous les moyens dont on dispose actuellement pour traiter les infections urinaires et les complète heureusement.

IV. Tous les efforts d'amélioration de nos techniques doivent tendre à exalter à un plus haut degré la virulence du bactériophage, à étendre les limites encore trop étroites de sa polyvalence. En parvenant à restreindre le nombre des souches microbiennes résistantes, inlyrables malgré de multiples passages, en saisissant les causes encore mystérieuses de certains échecs complets malgré une lyse microbienne parfaite, on fera faire encore à cette méthode curative de très grands progrès.

V. L'application du bactériophage pourra s'étendre encore à la cure d'infections à entérocoques, pour lesquelles on connaît un principe actif, et peut-être aussi à celle des multiples complications infectieuses d'ordre staphylococcique qui viennent souvent frapper les voies génito-urinaires, uréthrites, périuréthrites, abcès périuréthraux, cowpérites ou prostatites.

. . .

Telle nous semble être la place qu'il convient d'accorder actuellement au bactériophage dans la thérapeutique des infections urinaires. La géniale découverte de d'Herelle nous réserve encore, dans les domaines divers de la biologie générale, de la bactériologie et de la thérapeutique, où elle retient l'activité des chercheurs, d'heureuses surprises. Puisse cet essai contribuer, pour sa modeste part, à préciser sur quelques points la valeur curative du principe bactériophage.

Vu : le Président de thèse,
Bezangon.

Vu : le Doyen,
Roger.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Lapie.

BIBLIOGRAPHIE

D'Herelle. — Le bactériophage (Masson, édit., Paris, 1921).

Hauduroy. — Le bactériophage (Le François, édit., 1925).

1915 **Twort.** — (*The Lancet*, 4 déc. 1915).

1917 **Gildmeister.** — (*Cent. für Bakl. orig.*, 1917).

D'Herelle. — Sur un microbe invisible, antagoniste des bacilles dysentériques (*C. R. Ac. Sc.*, T. 165, p. 373).

1918 **D'Herelle.** — Technique de la recherche du microbe filtrant bactériophage (*bacteriophagum intestinale*). (*C. R. Soc. Biol.*, p. 1160, 7 décembre).

D'Herelle. — Sur le rôle du microbe filtrant bactériophage dans la dysentérie bacillaire (*C. R. Acad. Sc.*, T. 167, p. 970, 9 décembre).

1919 **D'Herelle.** — Du rôle du microbe filtrant bactériophage dans la fièvre typhoïde (*C. R. Acad. Sc.*, T. 168, p. 631, 2 mars).

D'Herelle. — Sur une épizootie de typhose aviaire (*Ibidem*, T. 169, p. 817, 3 novembre).

D'Herelle. — Sur le rôle du microbe bactériophage dans la typhose aviaire (*Ibidem*, p. 932, 17 novembre).

1920 **D'Herelle.** — Le processus de défense contre les bacilles intestinaux, et l'étiologie des maladies d'origine intestinale (*C. R. Acad. Sc.*, T. 170, p. 72, 5 janvier).

D'Herelle. — Sur la culture du microbe bactériophage (*C. R. Soc. Biol.*, p. 52, 24 janvier).

D'Herelle. — Sur la résistance des bactéries à l'action du microbe bactériophage (*Ibidem*, p. 97, 31 janvier).

Kabeshima. — Sur un ferment d'immunité bactériolysant, du mécanisme d'immunité des maladies infectieuses intestinales, de la nature dudit « microbe filtrant bactériophage » de d'Herelle (*Ibidem*, p. 219, 28 février).

Kabeshima. — Sur le ferment d'immunité bactériolysant (*C. R. Soc. Biol.*, p. 471, 17 avril).

Bordet et Ciuca. — Exsudats leucocytaires et autolyse microbienne transmissible (*C. R. Soc. Biol. Belge*, p. 1293, 9 octobre).

Bordet et Ciuca. — Le bactériophage de d'Herelle, sa production et son interprétation (*Ibidem*, p. 1296).

Dumas. — Sur la présence du bactériophage dans l'intestin, dans la terre et dans l'eau (*C. R. Soc. Biol.*, p. 1314, 20 octobre).

1921 **D'Herelle.** — Le microbe bactériophage, agent d'immunité dans la peste et le barbone (*C. R. Acad. Sc.*, T. 172, p. 99, 3 janvier).

Gratia. — Influence de la réaction du milieu sur l'autolyse microbienne transmissible (*C. R. Soc. Belge Biol.*, p. 275, 29 janvier).

Bordet et Ciuca. — Déterminisme de l'autolyse microbienne transmissible (*Ibidem*, p. 276).

Bordet et Ciuca. — Spécificité de l'autolyse microbienne transmissible (*Ibidem*, p. 278).

Bordet et Ciuca. — Autolyse microbienne et sérum antitypique (*Ibidem*, p. 280.)

- Eliava et Pozerski.** — Sur les caractères nouveaux présentés par le bacille de Shiga ayant résisté à l'action du bactériophage de d'Herelle (*C. R. Soc. Biol.*, p. 708, 23 Avril).
- D'Herelle et Eliava.** — Sur le sérum antibactériophage (*C. R. Soc. Biol.*, p. 719, 23 mars).
- Bordet et Ciuca.** — Evolution de cultures de coli-lysogène (*C. R. Soc. Biol. Belge*, p. 747, 26 mars).
- Bordet et Ciuca.** — Guérison et retour à l'état primitif par le sérum antilytique, du coli-lysogène (*Ibidem*, p. 748).
- Gratia.** — De l'adaptation héréditaire du colibacille à l'autolyse microbienne transmissible (*Ibidem*, p. 750.)
- Gratia.** — Dissociation d'une souche de colibacilles, en deux types d'individus de propriétés et de virulence différentes (*Ibidem*, p. 751).
- Bruynoghe et Maisin.** — Au sujet des microbes devenus résistants au principe bactériophage (*C. R. Soc. Biol. Belge*, p. 847, 30 avril).
- Gratia.** — L'autolyse transmissible du staphylocoque et l'action coagulante des cultures lysées (*Ibidem*, T. 85, p. 25).
- Eliava et Pozerski.** — De l'action destructrice des sels de quinine sur le bactériophage de d'Herelle (*Ibidem*, p. 139, 25 juin).
- Appelmans.** — Le bactériophage dans l'organisme (*Ibidem*, p. 722, 8 octobre).
- Gratia et Jaumain.** — Identité du phénomène de Twort et du phénomène de d'Herelle (*Ibidem*, p. 880, 12 novembre).
- Bruynoghe et Maisin.** — Essais de thérapeutique au moyen du bactériophage du staphylocoque (*Ibidem*, p. 1120).
- 1922 **Beckerich et Hauduroy.** — Le bactériophage dans le traitement de la fièvre typhoïde (*C. R. Soc. Biol.*, p. 168, 21 janvier).
- Bruynoghe et Maisin.** — Au sujet de la réaction consécutive à l'injection du bactériophage (*C. R. Soc. Biol. Belge*, p. 294).
- Lisbonne, Boulet et Carrère.** — Sur l'obtention du principe bactériophage, au moyen d'exsudats leucocytaires *in vitro* (*C. R. Soc. Biol.*, p. 340, 18 février).
- Gratia.** — La lyse transmissible du staphylocoque et ses applications thérapeutiques (*Bull. Acad. Roy. de Belgique*, p. 72, 25 février).
- Gratia et Jaumain.** — Au sujet des réactions consécutives aux injections de principe lytique staphylococcique (*C. R. Soc. Biol. Belge*, p. 519).
- Lisbonne et Carrère.** — Antagonisme microbien et lyse transmissible du bacille de Shiga (*C. A. Soc. Biol.*, p. 569, 18 mars).
- Bastin.** — Le phénomène de d'Herelle (Thèse, Lille, 1922).
- Davison.** — (*Am. Journ. dis. Child.* p. 551, juin 1922).
- Da Costa Cruz.** — (*Brazil Medico*, juillet 1922).
- Courcoux, Philibert et Cordey.** — (*Bul. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 7 juillet).
- Appelmans.** — Au sujet de la valeur thérapeutique du bactériophage (*Arch. Intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie*).
- 1923 **Beckerich et Hauduroy.** — Le traitement des infections urinaires à colibacilles par le bactériophage de d'Herelle (*Bulletin Médical*, n° 11).
- D'Herelle.** — Sur un principe bactériolysant non bactériophage (*C. R. Soc. Biol.*).
- Hauduroy et Arsimoles.** — (*Le Progrès Médical*, 10 février).
- Barbossa.** — (*Brazil Medico*, 2 juillet).
- Sardjito.** — (Thèse de Leyde).
- 1924 **Hauduroy.** — Sensibilisation d'animaux à diverses infections par le bactériophage de d'Herelle (*C. R. Soc. Biol.*).
- Da Costa Cruz.** — (*C. R. Soc. Biol.*, p. 845, T. 91).
- Arloing et Sempé.** — (*C. R. Soc. Biol.*, 7 juillet).

- Pereira.** — (Thèse de Porto-Alegre, décembre).
- Charles Richet fils, Aznard et Delarue.** — (*Soc. Méd. des Hôpitaux*, 12 juin).
- Smith.** — (*The British Med. Journal*, N. 3.315, juillet).
- Arloing, Dufourt, Bouvier et Sempé.** — (*Soc. Méd. des Hôpitaux de Lyon*, 13 mai).
- Gougerot et Peyre.** — (*C. S. Soc. Biol.*, p. 452, T. 91).
- Mouret.** — Traitement des infections à staphylocoques par le bactériophage de d'Herelle (Thèse, Paris).
- Boulet.** — (Thèse, Montpellier).
- Hauduroy.** — Les cultures secondaires après filtration dans le phénomène de d'Herelle (*C. R. Soc. Biol.*, 29 novembre et 13 décembre).
- 1925 **Hauduroy.** — Le rôle du bactériophage dans la fièvre typhoïde (*Presse Médicale*).
- Courcoux et Hauduroy.** — Hémoculture passagèrement positive dans une fièvre typhoïde à défervescence rapide (*Soc. Méd. Hôp.*).
- Arloing.** — (*Bulletin de l'Académie de Médecine*).

* *

- Marion.** — *Traité d'Urologie* (Masson, éditeur).
- Ertzbischoff.** — Du traitement des pyélonéphrites (19^e Session Assoc. Franç. Urologie, 1919. — Paris, 1920).
- Heitz-Boyer.** — Néphrites et pyélonéphrites d'origine intestinale : syndrome entéro-rénal (*Soc. Méd. Hôp.*, 25 juillet, 17 octobre 1919, *Journal Méd. Français*, Mai 1922).

TABLE DES MATIÈRES

<i>Introduction.</i>	1
 <i>Première Partie. — Le bactériophage.</i>	
<i>Chapitre I.</i> — Le phénomène de d'Hérelle.....	5
<i>Chapitre II.</i> — Propriétés physiques, chimiques et biologiques du bactériophage.....	11
<i>Chapitre III.</i> — Le problème de la nature du bactériophage.	17
<i>Chapitre IV.</i> — Le bactériophage chez l'individu sain et chez l'individu malade ; sa dispersion dans la nature.....	23
<i>Chapitre V.</i> — Applications du bactériophage en thérapeutique. Résultats obtenus.....	29
<i>Chapitre VI.</i> — Le bactériophage et le problème de l'immunité	35
 <i>Deuxième Partie. — Le bactériophage en thérapeutique urinaire.</i>	
<i>Chapitre I.</i> — Les premiers essais curatifs des infections urinaires par le bactériophage : observations publiées, résultats obtenus.....	41
<i>Chapitre II.</i> — Posologie et modalités d'introduction du bactériophage : observations recueillies.....	49
<i>Chapitre III.</i> — Critique. Essais d'interprétation. Déductions thérapeutiques.....	67
<i>Chapitre IV.</i> — Techniques d'isolement, d'exaltation et de préparation d'un bactériophage pour l'usage thérapeutique.	75
<i>Chapitre V.</i> — Le bactériophage et les autres méthodes thérapeutiques reconnues efficaces contre les infections urinaires.	81
<i>Conclusions</i>	85
<i>Bibliographie</i>	87

